

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Под редакцией заслуженного врача РФ,
заслуженного работника высшей школы РФ
профессора *В.В. Потемкина*

Медицинское информационное агентство
Москва
2013

УДК 616.379:616.43/.45

ББК 54.15

Э64

Э64 Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. заслуженного врача РФ, заслуженного работника высшей школы РФ проф. В.В. Потемкина. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 776 с.: ил. + вкл. 10 с.

ISBN 978-5-9986-0149-1

В руководстве с позиции сегодняшнего дня представлены достижения в области патогенеза, диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы. Собранные в руководстве данные базируются не только на глубоком анализе большого количества зарубежных источников, но и учитывают многогранный опыт отечественных ученых.

Для эндокринологов, врачей широкого профиля, преподавателей медицинских вузов, а также врачей, получающих последипломное образование.

УДК 616.379:616.43/.45

ББК 54.15

ISBN 978-5-9986-0149-1

© Коллектив авторов, 2013

© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013

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

Авторский коллектив

Аметов Александр Сергеевич — лауреат Государственной премии БССР, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Анциферов Михаил Борисович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач городского эндокринологического диспансера.

Абрамова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Арбатская Наталья Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Бабицев Василий Николаевич — заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ.

Беляева Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог городской клинической больницы № 3 Министерства здравоохранения РФ.

Бондаренко Владимир Олегович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Бородина Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Ветшев Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Власова Юлия Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины с курсом эндокринологии Самарского медицинского института «РЕАВИЗ».

Вознесенская Татьяна Грациевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Волковой Артем Константинович — кандидат медицинских наук, сотрудник отделения диабетической стопы городского эндокринологического диспансера медицинского департамента г. Москвы.

Демидов Николай Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий окружным эндокринологическим отделением ЦАО г. Москвы.

Демидова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Демидова Татьяна Юльевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Доскина Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Древаль Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Егшатын Лилия Ваниковна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ.

Кандрор Виллен Иосифович — доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ.

Касаткина Эльвира Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детской эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Комелягина Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением диабетической стопы городского эндокринологического диспансера Медицинского департамента г. Москвы.

Комердус Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Латышев Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Манушарова Роза Анастасьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Марова Евгения Ивановна — лауреат Государственной премии СССР, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ.

Марченкова Лариса Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Мисникова Инна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Нечаева Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Ольшанский Владимир Олегович — лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный консультант ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Министерства здравоохранения РФ.

Перепелова Оксана Валентиновна — ассистент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Петунина Нина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФППОВ 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Потемкин Владимир Васильевич — заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова.

Пронин Вячеслав Сергеевич — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Решетов Игорь Владимирович — чл.-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения «Голова, шея» ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Министерства здравоохранения РФ.

Рожинская Людмила Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ.

Романцова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Самсонова Любовь Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Старостина Елена Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Строков Игорь Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Троицкая Светлана Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Черкезова Эслинда Ильинична — кандидат медицинских наук, Главный врач клиники гинекологии и андрологии г. Москвы.

Чих Ирина Дмитриевна — научный сотрудник ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Шестакова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Янкин Павел Львович — сотрудник кафедры факультетской хирургии лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Оглавление

Список сокращений	8	2.9. Синдром «пустого» турецкого седла (<i>Е.И. Марова</i>)	103
Предисловие (<i>Мельниченко Г.А.</i>).....	12	2.10. Нервная анорексия (<i>Т.Г. Вознесенская</i>)	109
Глава 1. Принципы организации и функционирования эндокринной системы (<i>В.Н. Бабичев, В.С. Пронин</i>)	14	Глава 3. Заболевания щитовидной железы.....	119
Глава 2. Заболевания гипоталамо- гипофизарной системы.....	17	3.1. Анатомо-физиологические данные (<i>В.И. Кандрор</i>)	119
2.1. Анатомо-физиологические данные гипоталамо-гипофизарной системы (<i>В.Н. Бабичев, В.С. Пронин</i>).....	17	3.2. Синдром тиреотоксикоза (<i>Н.А. Петунина, В.В. Потемкин</i>).....	130
2.2. Болезнь Иценко—Кушинга (<i>Е.И. Марова</i>) ...	28	3.3. Радиойодтерапия диффузного токсического зоба (<i>А.В. Древаль, И.В. Комердус, И.Д. Чих</i>)	151
2.3. Синдром гиперпролактинемии (<i>Т.И. Романцова</i>).....	48	3.4. Эндокринная офтальмопатия (<i>А.В. Древаль, О.А. Нечаева, О.В. Перелова</i>).....	153
2.4. Гипофизарный гигантизм и акромегалия (<i>В.С. Пронин, В.В. Потемкин</i>).....	55	3.5. Синдром гипотиреоза (<i>Н.А. Петунина, В.В. Потемкин</i>).....	158
2.5. Соматотропная недостаточность (<i>О.Ю. Латышев</i>).....	72	3.6. Неотложные состояния при заболеваниях щитовидной железы (<i>В.В. Потемкин, Е.Г. Старостина</i>)	172
2.6. Несахарный диабет (<i>В.С. Пронин, В.В. Потемкин</i>)	80	3.6.1. Тиреотоксический криз	172
2.7. Гипопитуитаризм (<i>В.С. Пронин, В.В. Потемкин</i>)	87	3.6.2. Гипотиреоидная кома	176
2.8. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (<i>В.С. Пронин, В.В. Потемкин</i>).....	100	3.7. Тиреоидиты (<i>Н.А. Петунина, В.В. Потемкин</i>)	179
		3.7.1. Острый гнойный тиреоидит	179
		3.7.2. Острый негнойный тиреоидит	181
		3.7.3. Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена).....	181

3.7.4. Аутоиммунный тиреодит	183
3.7.5. Бессимптомный и послеродовый тиреодит	191
3.7.6. Хронические специфические тиреодиты	193
3.8. Заболевания щитовидной железы и беременность (А.В. Древаль, Т.П. Шестакова)	194
3.9. Йоддефицитные заболевания (Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова)	205
3.10. Рак щитовидной железы (В.О. Ольшанский, И.В. Решетов)	228

Глава 4. Заболевания околощитовидных желез 237

4.1. Анатомо-физиологические данные (Л.Я. Рожинская)	237
4.2. Гипопаратиреоз (Л.Я. Рожинская)	245
4.3. Первичный гиперпаратиреоз (Л.Я. Рожинская, А.В. Беляева)	254
4.4. Гиперкальциемический криз (Л.Я. Рожинская, А.В. Беляева)	265
4.5. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз (Л.Я. Рожинская, Л.В. Егшатян)	269
4.6. Системный остеопороз (А.В. Древаль, Л.А. Марченкова)	276

Глава 5. Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы 296

5.1. Анатомо-физиологические данные (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)	296
5.2. Сахарный диабет	303
5.2.1. Эпидемиология сахарного диабета (А.В. Древаль, И.В. Мисникова)	303
5.2.2. Исторические данные. Этиология и патогенез сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)	310
5.2.3. Классификация сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)	324
5.2.4. Клиническая картина и диагностика сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)	328
5.2.5. Офтальмологические осложнения сахарного диабета (Е.Г. Старостина)	351
5.2.6. Диабетическая нефропатия (В.В. Потемкин, Е.А. Абрамова)	369
5.2.7. Диабетическая нейропатия (И.А. Строков)	385

5.2.8. Синдром диабетической стопы (М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина, А.К. Волковой)	401
5.2.9. Острые осложнения сахарного диабета (В.В. Потемкин, Е.Г. Старостина)	414
5.2.9.1. Диабетический кетоацидоз	414
5.2.9.2. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние	424
5.2.9.3. Наиболее распространенные ошибки в диагностике и лечении кетоацидоза и гиперосмолярного состояния	428
5.2.9.4. Молочнокислый ацидоз	429
5.2.9.5. Гипогликемия и гипогликемическая кома	431
5.2.9.6. Гипогликемия при инсулиноме и гиперплазии островкового аппарата	436
5.2.10. Ведение сахарного диабета в ОРИТ и в периоперационном периоде (Е.Г. Старостина, В.В. Потемкин)	439
5.2.10.1. Ведение сахарного диабета в отделении интенсивной терапии	439
5.2.10.2. Периоперационное ведение сахарного диабета	442
5.2.11. Атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа: механизмы и управление (Т.Ю. Демидова)	447
5.2.12. Сахарный диабет и беременность (И.Ю. Демидова, Н.Ю. Арбатская)	463
5.2.13. Лечение сахарного диабета (Е.Г. Старостина)	483
5.2.13.1. Цели лечения сахарного диабета	483
5.2.13.2. Лечение сахарного диабета 1-го типа	484
5.2.13.3. Лечение сахарного диабета 2-го типа	499
5.2.14. Обучение больных сахарным диабетом (М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов)	514

Глава 6. Нейроэндокринные опухоли островковых клеток поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (В.С. Пронин, В.В. Потемкин) 534

Глава 7. Заболевания надпочечников 554

7.1. Краткие анатомо-физиологические данные (В.И. Кандрор)	554
7.2. Хроническая надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) (Е.И. Марова)	570

7.3. Острая надпочечниковая недостаточность (Е.И. Марова).....	578
7.4. Опухоли коры надпочечников (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин)	584
7.4.1. Альдостерома	584
7.4.2. Кортикостерома.....	589
7.4.3. Андростерома.....	593
7.4.4. Кортикоэстрома.....	594
7.5. Феохромоцитома. Хромаффинные опухоли (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин)	594
7.6. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин).....	597
7.7. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (Л.Н. Самсонова)	604

Глава 8. Заболевания половых желез.....

8.1. Заболевания женских половых желез	620
8.1.1. Анатомо-физиологические данные (В.Н. Бабичев, Р.А. Манушарова).....	620
8.1.2. Гипофункция яичников (Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин, Э.И. Черкезова).....	625
8.1.3. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников (Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин)	633
8.1.4. Синдром поликистозных яичников (Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин, Э.И. Черкезова).....	636
8.1.5. Синдром гиперандрогении (Л.Н. Самсонова).....	643
8.1.6. Климакс. Климактерический синдром (Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин)	650
8.2. Заболевания мужских половых желез	659
8.2.1. Анатомо-физиологические данные мужских половых желез (В.Н. Бабичев, Р.А. Манушарова)	659
8.2.2. Общая характеристика гипогонадизма у мужчин (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	665

8.2.3. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	667
8.2.4. Крипторхизм (О.Ю. Латышев).....	672
8.2.5. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм у мужчин (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	678
8.2.6. Гинекомастия (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	683
8.2.7. Опухоли яичек (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	687
8.2.8. Возрастной андрогенный дефицит (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)	689
8.3. Врожденные нарушения половой дифференцировки (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова).....	691

Глава 9. Синдромы множественных эндокринных неоплазий (В.О. Бондаренко)

9.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (синдром Вермера).....	697
9.2. Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа (МЭН II).....	703

Глава 10. Синдромы полигландулярной недостаточности (Л.Н. Самсонова)

Глава 11. Ожирение.....

11.1. Краткие анатомо-физиологические данные жировой ткани (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая).....	712
11.2. Ожирение (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)	715
11.3. Ожирение у детей и подростков (О.В. Бородина).....	739
11.4. Метаболический синдром (А.С. Аметов, Ю.Ю. Власова, Е.В. Доскина).....	749

Список сокращений

17-ОНР	— 17-гидроксипрогестерон	АС	— аналог соматостатина
5-ГИУК	— 5-гидроксииндолуксусная кислота	АСТ	— аспартаттрансаминаза
АВП	— аргинин-вазопрессин	АТФ	— аденозинтрифосфат
АГ	— артериальная гипертензия	АТФаза	— аденозинтрифосфатаза
АД	— артериальное давление	БИК	— болезнь Иценко—Кушинга
АДА	— Американская диабетическая ассоциация	БРА	— блокаторы рецепторов ангиотензина II
АДГ	— антидиуретический гормон	ВГКН	— врожденная гиперплазия коры надпочечников
АДФ	— аденозиндифосфат	ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит	ВМК	— ванилилминдальная кислота
АКТГ	— адренокортикотропный гормон (кортикотропин)	ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
АЛК	— α -липоевая кислота	ВПр	— врожденный порок развития
АЛТ	— аланинтрансфераза	ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
АМГ	— антимюллеровый гормон	ГГС	— гиперосмолярное гипергликемическое состояние
АПА	— альдостеронпродуцирующая аденома (альдостерома)	ГИП	— глюкозозависимый инсулино-тропный пептид
АПС	— аутоиммунный полигландулярный синдром	ГКС	— глюкокортикостероиды
АПТИ	— аспирационная пункция тонкой иглой	ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадолиберин, люлиберин)
АПУД	— поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов	ГПН	— глюкоза плазмы натошак
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ГПП	— глюкагоноподобный пептид
АР	— анионная разница	ГР	— гормон роста
АРП	— активность ренина плазмы	ГСД	— гестационный сахарный диабет
		ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны

ДАД	— диастолическое артериальное давление	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание	КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон	КПИ	— кардиопикнотический индекс
ДГЭАС	— дегидроэпиандростерона сульфат	КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин)
ДЗН	— диск зрительного нерва	КС	— климактерический синдром
ДИТ	— дийодтирозин	КТ	— компьютерная томография
ДКА	— диабетический кетоацидоз	КФК	— креатинфосфокиназа
ДМ	— диабетическая макулопатия	КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ДН	— диабетическая нейропатия	ЛА	— лимфоцитарный аденогипофизит
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ДОК	— 11-дезоксикортикостерон	ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ДОФА	— 3,4-дигидроксифенилаланин	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ДР	— диабетическая ретинопатия	ЛПЛ	— липопротеинлипаза
ДПН	— диабетическая полинейропатия	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ДПП-4	— дипептидилпептидаза-4	ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ДРА	— двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	ЛКС	— лазерная коагуляция сетчатки
ДТЗ	— диффузный токсический зоб	МАО	— моноаминоксидаза
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	МАУ	— микроальбуминурия
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия	МИТ	— монойодтирозин
и-АПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	М-КСФ	— макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	МПК	— минеральная плотность кости
ИГА	— идиопатический гиперальдостеронизм	МРТ	— магнитно-резонансная томография
ИКД	— инсулин короткого действия	МРЩЖ	— медуллярный рак щитовидной железы
ИЛ	— интерлейкин	МС	— метаболический синдром
ИМТ	— индекс массы тела	МСГ	— меланоцитстимулирующий гормон
ИПД	— инсулин продленного действия	МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
ИР	— инсулинорезистентность	МЭН	— множественные эндокринные неоплазии
ИРИ	— иммунореактивный инсулин	НАД	— никотинамидадениндинуклеотид
ИРМА	— интратретинальные микрососудистые аномалии	НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ИРФ	— инсулиноподобный ростовой фактор	НГН	— нарушенная гликемия натощак
ИРФСБ-3	— ИРФ-связывающий белок 3-го типа	НЙС	— натрий-йодидный симпортер
ИФА	— иммуноферментный анализ	НСД	— несхарный диабет
ЙДЗ	— йоддефицитные заболевания	НТГ	— нарушенная толерантность к глюкозе
КАП	— концентрация альдостерона плазмы	НЭО	— нейроэндокринные опухоли
КЗМО	— клинически значимый макулярный отек		

ОАП	—	остеоартропатия	СНС АДГ	—	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
ОБ	—	окружность бедер	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ОНН	—	острая надпочечниковая недостаточность	СПКЯ	—	синдром поликистозных яичников
ОП	—	остеопороз	СРЯ	—	синдром резистентных яичников
ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии	ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ОТ	—	окружность талии	СТГ	—	соматотропный гормон (гормон роста)
ОЩЖ	—	околощитовидные железы	Т	—	тестостерон
ПГА	—	первичный гиперальдостеронизм	Т ₃	—	трийодтиронин
ПГСД	—	предгестационный сахарный диабет	Т ₄	—	тироксин
ПГТТ	—	пероральный глюкозотолерантный тест	ТГ	—	триглицериды
ПДР	—	пролиферативная диабетическая ретинопатия	ТПО	—	тиреоидная пероксидаза
ПКС	—	протеинкиназа С	ТР	—	тиреоидные рецепторы
ПОМК	—	проопиомеланокортин	ТРГ	—	тиреотропин-релизинг-гормон (тиреолиберин)
ППГ	—	постпрандиальная гипергликемия	ТРФ-α	—	трансформирующий ростовой фактор α
ППИИ	—	постоянная подкожная инфузия инсулина	ТСГ	—	тироксинсвязывающий глобулин
ПРЛ	—	пролактин	ТСДПГ	—	терминальная стадия диабетического поражения глаза
ПСА	—	простатический специфический антиген	ТТГ	—	тиреотропный гормон (тиреотропин)
ПСМ	—	препараты сульфонилмочевины	ТТР	—	транстиретин
ПСП	—	пероральные сахароснижающие препараты	ТЦА	—	трициклические антидепрессанты
ПТГ	—	паратиреоидный гормон	ТЧЭ	—	тиреоидчувствительные элементы
ПТС	—	«пустое» турецкое седло	УДФГ	—	уридиндифосфатглюкоза
ПТУ	—	пропилтиоурацил	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография	ФАГ	—	флюоресцентная ангиография
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ФЕМТ	—	фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза
РИА	—	радиоиммунный анализ	ФНО-α	—	фактор некроза опухолей α
рТ ₃	—	реверсивный трийодтиронин	ФРФ	—	фактор роста фибробластов
РФФ	—	ростовой фактор фибробластов	ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
САД	—	систолическое артериальное давление	ХАГ	—	хронический активный гепатит
СД	—	сахарный диабет	ХВДП	—	хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
СДС	—	синдром диабетической стопы	ХГЧ	—	хорионический гонадотропин человека
СЖК	—	свободные жирные кислоты	ХНН	—	хроническая надпочечниковая недостаточность
СИЯ	—	синдром истощенных яичников			
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации			
СНС	—	симпатическая нервная система			

ХПН	— хроническая почечная недостаточность	E ₂	— эстрадиол
ХС	— холестерин	E ₃	— эстриол
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат	GAD	— антитела к глутаматдекарбоксилазе
ЦВД	— центральное венозное давление	IAAs	— аутоантитела к инсулину
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат	ICAs	— аутоантитела к островковым клеткам
ЦДК	— цветное доплеровское картирование	HbA _{1c}	— гликированный гемоглобин
ЦНС	— центральная нервная система	HLA	— главный комплекс гистосовместимости
ЦПА	— ципротерона ацетат	HSD	— гидроксистероиддегидрогеназа
ЩЖ	— щитовидная железа	LADA	— латентный аутоиммунный диабет взрослых
ЩФ	— щелочная фосфатаза	MODY	— диабет взрослого типа у молодых лиц
ЭМ	— электронная микроскопия	NO	— оксид азота
ЭМГ	— электромиография	PAI-1	— ингибитор активатора плазминогена-1
ЭОП	— эндокринная офтальмопатия	P450	— цитохром
ЭФР	— эпидермальный фактор роста	RANKL	— лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB
ЭхоКГ	— эхокардиограмма	STAR	— белок острой регуляции стероидогенеза
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма		
CaSR	— кальцийчувствительный рецептор		
E ₁	— эстрон		

Предисловие

Эндокринология — один из важнейших, интереснейших и интенсивно развивающихся разделов медицинской науки. Это наука о биосинтезе и механизмах действия гормонов как гуморальной интегрированной системы, обеспечивающей нормальное функционирование целого организма. Нет такой области медицины, где не была бы установлена значимая роль секреторной активности эндокринных желез; нет таких систем органов, где не проявлялись бы эффекты гиперпродукции или дефицита гормонов. Следует признать, что клинически значимые нарушения функции эндокринных желез почти всегда имеют генерализованные последствия, вызывая сопутствующие патологические изменения в сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, мочеполовой, костной и других системах. Это органично связывает эндокринологию с другими отраслями медицины, такими как кардиология, нефрология, офтальмология, гинекология, неврология и т.д., заставляя проводить диагностический поиск, опираясь на понимание клинических особенностей, знание гормонально-метаболических маркеров, правильную оценку данных лабораторно-инструментального обследования.

Современная эндокринология — это переживающая эпоху расцвета фундаментальная

и клиническая дисциплина, в которой происходят стремительные изменения, позволяющие если не излечить больного, то добиться настолько эффективного контроля, что пациенты могут, управляя болезнью, вести полноценную и гармоничную жизнь. Именно в эндокринологии родилась и приобрела широкое признание идеология вовлечения больных в процесс лечения, мотивации к самоконтролю, что требует от них специальных знаний и подготовки. За последние годы произошли существенные изменения в понимании этиологии многих эндокринных заболеваний, расширились и углубились представления об их патогенезе, были предложены новые алгоритмы диагностического поиска, а также серьезные изменения затронули вопросы медикаментозной терапии и хирургического вмешательства. Именно эти перманентные процессы развития медицинских знаний побудили коллектив авторов к созданию книги, в которой обобщены и детально представлены современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении заболеваний эндокринной системы. Хочется подчеркнуть, что собранные в книге данные базируются не только на глубоком анализе большого количества зарубежных источников, но и учитывают многогранный опыт отечественных ученых, накопленный за многие по-

коления, что, несомненно, повышает ценность данной работы.

В первых главах книги коллективом авторов представлены принципы организации и функционирования эндокринной системы человека, анатомо-физиологические данные о гипоталамо-гипофизарной системе, отражающие фундаментальные механизмы реализации центральных и периферических эффектов гормонов. Далее последовательно, в отдельных главах, согласно единой схеме разбираются многочисленные заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной и околощитовидных желез, надпочечников, заболевания половых желез у мужчин и женщин, что дает комплексное и унифицированное представление о механизмах развития этих состояний, отдаленных последствиях, а также возможностях терапии и профилактики. Чрезвычайно важно, что в отдельной большой главе изложены заболевания островкового аппарата поджелудочной железы, представляющие особую, если не сказать наиболее актуальную проблему современной медицины в связи с эпидемической распространенностью сахарного диабета, высочайшей инвалидизацией и смертностью больных. С позиции сегодняшнего дня подробно обсуждаются как микрососудистые, так и макрососудистые осложнения диабетического генеза, экстренные

состояния, достижения диабетологии по вынашиванию беременности, опухоли эндокринной части поджелудочной железы, что имеет огромное научно-практическое значение. Не меньшую значимость на сегодняшний день приобретает проблема пандемии ожирения и ассоциированного с ним метаболического синдрома, которым отводится весомое место в этой книге. Отдельные главы посвящены таким менее распространенным, но чрезвычайно важным состояниям, как синдромы множественных эндокринных неоплазий, полигландулярной недостаточности, генетическим и врожденным аномалиям.

Создание этой книги является важным творческим процессом, отражающим естественное развитие и прогресс в современной эндокринологии, обновляющим наши представления о научных достижениях и клинических возможностях медицины. Этот печатный труд знакомит студентов, ординаторов, молодых и уже опытных врачей различных терапевтических специальностей, научных сотрудников с сегодняшним состоянием вопросов по важнейшим разделам эндокринологии. Это повышает интерес к нашей специальности, расширяет горизонты созидательной мысли и призвано улучшить качество медицинской помощи эндокринным больным.

Академик РАН
профессор *Мельниченко Г.А.*

Глава 1

Принципы организации и функционирования эндокринной системы

В.Н. Бабичев, В.С. Пронин

Эндокринная система регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивая поддержание нормальной жизнедеятельности организма и его адаптацию к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Благодаря совершенствованию методов научного поиска регуляторная база эндокринной системы постоянно пополняется новыми биологически активными соединениями, принимающими активное участие в интеграции и координации основных биохимических и физиологических процессов в организме.

Помимо классических желез внутренней секреции (гипофиз, эпифиз, щитовидная и околощитовидные железы, островковый аппарат поджелудочной железы, корковое и мозговое вещество надпочечников, гонады), в ее функциональный состав в настоящее время включены множественные клеточные структуры, диффузно располагающиеся во внутренних органах и ответственные за образование и высвобождение в межклеточное пространство различных регуляторных субстанций (рис. 1.1, см. вклейку).

Первоначально термином «гормон» обозначали химические вещества, которые секретируются железами внутренней секреции в лимфатические или кровеносные сосуды, циркулируют

в крови и оказывают действие на различные органы и ткани, находящиеся на значительном расстоянии от места их образования. Позднее оказалось, что некоторые из этих веществ, циркулируя в крови как гормоны, выполняют функцию нейротрансмиттера, тогда как другие являются и гормонами, и нейротрансмиттерами. В широком смысле слова гормоны — это биологически активные вещества и носители специфической информации, с помощью которой осуществляется связь между различными клетками и тканями, необходимая для регуляции многочисленных функций организма.

По химической природе гормоны делятся на белковые, стероидные и производные аминокислот. Белковые гормоны подразделяются на пептидные: адренотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ), меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), пролактин, паратгормон, кальцитонин, инсулин, глюкагон, и гликопротеиды: тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ). Гипоталамические гормоны и гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) принадлежат к олигопептидам. К стероидным гормонам относятся кортикостерон, кортизол, альдостерон, прогестерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон, которые секретируются корой надпочечника

и половыми железами. К этой группе можно отнести и активную форму витамина D — кальцитриол. Производные арахидоновой кислоты являются простагландинами и относятся к группе эйкозаноидов. Адреналин и норадреналин, синтезируемые в мозговом слое надпочечника и других хромоаффинных клетках, а также тиреоидные гормоны являются производными аминокислоты тирозина.

Синтез белковых гормонов, как и других белков, находится под генетическим контролем, и типичные клетки млекопитающих экспрессируют гены, которые кодируют от 5000 до 10 000 различных белков, а некоторые высокодифференцированные клетки — до 50 000 белков. Любой синтез белка начинается с транспозиции сегментов ДНК, затем транскрипции, посттранскрипционного процессинга, трансляции, посттрансляционного процессинга и модификации. Многие полипептидные гормоны синтезируются в форме больших предшественников — прогормонов (проинсулин, проглюкагон, проопиомеланокортин и др.). Конверсия прогормонов в гормоны осуществляется в аппарате Гольджи.

Основными элементами эндокринной функциональной системы являются:

- эндокринные железы, секретирующие гормоны;
- гормоны и пути их транспорта;
- соответствующие органы или ткани-мишени, отвечающие на действие гормонов и обеспечение клеток нормальным рецепторным и пострецепторным механизмами.

Свое регуляторное действие гормоны осуществляют, комплексируясь с рецепторами — информационными молекулами, трансформирующими гормональный сигнал в функциональное действие. Мембранные рецепторы являются интегральными компонентами плазматических мембран. Связь гормона с соответствующим рецептором характеризуется высокой степенью сродства (аффинностью) рецептора к данному гормону. Большинство гормонов взаимодействуют с рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток, тогда как другие — с цитоплазматическими и ядерными рецепторами.

Биологический эффект гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, осуществляется с участием «вторичного мессенджера», или передатчика. При этом механизмы, участвующие в образовании вторичных мессенджеров, оперируют через активирование аденилатциклазы, гуанилатциклазы, фосфолипазы С, фосфолипазы А₂, тирозинкиназ, Са²⁺-каналов и др.

Доказано, что функционирование эндокринной системы осуществляется в тесном взаимодействии с иммунной системой, вырабатывающей большое количество гормонов, среди которых выделяют цитокины и тимические гормоны. К цитокинам, которые секретируются иммунокомпетентными клетками, относятся γ -интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухолей, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитомacroфагальный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, лейкомицетический ингибиторный фактор, онкостатин М, фактор стволовых клеток и др.

Из вилочковой железы выделены специфические тимические гормоны (тимозины, тимический гуморальный фактор, тимопоэтин, тимулин), а также лимфокины и нейропептиды. Цитокины и тимические гормоны осуществляют свое специфическое действие аутокринным или паракринным путем, влияя на дифференцировку Т-клеток, увеличивая количество Т-супрессоров или цитотоксических Т-клеток, восстанавливая реактивность Т-клеток, влияя на гемопоэтические клетки и принимая, таким образом, участие в интегрирующей роли нейроэндокринной и иммунной систем в организме.

Следует упомянуть, что в ряде случаев активированные лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки способны секретировать факторы роста (нервный, эпидермальный, β -трансформирующий фактор роста, соматомедины) и различные полипептидные гормоны (АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, СТГ, пролактин, хорионический гонадотропин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, окситоцин, вазопрессин, метэнкефалин, кортиколиберин, соматолиберин, вещество Р и др.), вызывая развитие определенных клинических синдромов.

Нервная регуляция эндокринных функций организма осуществляется как трансагипофизарно, через гипофизотропные (гипоталамические) гормоны, так и парагипофизарно, посредством изменения активности автономной нервной системы. Объединяющим и координирующим центром нейроэндокринной системы является область промежуточного мозга — гипоталамус, который обладает не только свойствами проведения нервного импульса, но и способностью секретировать физиологически активные вещества, характерные для органов эндокринной системы. В гипоталамусе локализируются высшие центры симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, регулирующие артериальное давление, проницаемость сосудов, теплопродукцию и теплоотдачу, фазы сна и бодрствования, аппетит, ряд обменных процессов. В свою оче-

редь, деятельность гипоталамических центров находится под контролем других отделов ЦНС и особенно коры головного мозга.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
- Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. — 3-е изд. — СПб.: ПитерПресс, 2002. — 566 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Endocrinology and metabolism / Ed. A. Pinchera. — McGraw-Hill, 2001. — P. 53–117. — (Clinical Medicine Series).
- Molecular pathology of the pituitary // In: Frontiers of Hormone Research / Ed. G. Kontogeorgos, K. Kovacs. — Karger, 2004. — Vol. 32. — P. 1–20.
- Williams textbook of endocrinology. — 10th ed. — Saunders, USA, 2003. — 1928 p.

Глава 2

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

2.1. Анатомо-физиологические данные гипоталамо- гипофизарной системы (В.Н. Бабичев, В.С. Пронин)

Анатомически гипоталамус занимает базальную часть промежуточного мозга — находится под зрительным бугром (таламусом), образуя дно III желудочка. С латеральной стороны гипоталамус ограничен зрительными трактами, спереди — килевой эпителиальной пластинкой, сзади — ножкой мозга, передним полюсом красного ядра и черной субстанции, сверху — медулярной бороздкой, проходящей книзу от зрительного бугра, от монроева отверстия до сильвиевого водопровода. Полость III желудочка продолжается в воронку, направленную в сторону гипофиза. Стенка этой воронки называется гипофизарной ножкой. Ее дистальный конец продолжается в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз). Спереди от гипофизарной ножки утолщение дна III желудочка образует срединное возвышение, содержащее первичную капиллярную сеть (рис. 2.1, см. вклейку).

Гипоталамус связан с корой головного мозга, ретикулярной формацией, подкорковыми образованиями, зрительным бугром, стволом мозга, мозжечком и спинным мозгом. Анатомически выделяются несколько проводниковых путей:

гиппокампо-гипоталамический тракт, медиальный переднемозговой пучок, амигдало-гипоталамический тракт, таламо-гипоталамические пути, а также мезэнцефало-гипоталамический тракт. В гипоталамусе имеются многочисленные комиссуральные пути, обеспечивающие взаимодействие между нейроэндокринными ядрами. Нервные клетки паравентрикулярных и аркуатных ядер имеют многочисленные контакты с вышележащими структурами центральной нервной системы (ЦНС), координируя их функции и влияя на поведенческие реакции.

Несмотря на небольшие размеры (его масса составляет около 4 г), строение гипоталамуса отличается значительной сложностью. В его состав входят 32 пары функциональных ядер, образованных вспомогательными нейронами и нейросекреторными клетками, продуцирующими физиологически активные вещества — *гипоталамические нейрогормоны*.

В гипоталамусе выделяют: передний, средний (медиобазальный) и задний отделы. Передний гипоталамус стимулирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы и содержит наиболее крупные парные супраоптические и паравентрикулярные ядра, а также ряд других функциональных ядер. Супраоптические ядра образованы в основном крупными пептидхолинергическими нейронами, аксоны

которых следуют через гипофизарную ножку в заднюю долю гипофиза и образуют аксовазальные синапсы на кровеносных сосудах. Нейроны супраоптических ядер преимущественно секретируют вазопрессин (антидиуретический гормон). Паравентрикулярные ядра содержат крупные пептид-холинергические и мелкие пептид-адренергические нейроны. Первые вырабатывают гормон окситоцин, который по аксонам транспортируется в заднюю долю гипофиза и накапливается в его расширениях — тельцах Геринга.

Средний гипоталамус содержит ряд ядер, состоящих из мелких нейросекреторных пептид-адренергических нейронов. Наиболее важными представляются аркуатное и вентромедиальное ядра, образующие так называемый аркуатно-медиобазальный комплекс. Нейросекреторные клетки этих ядер вырабатывают рилизинг-гормоны, регулирующие функцию аденогипофиза. Гипофизотропные рилизинг-гормоны являются олигопептидами и подразделяются на две группы: либерины, усиливающие секрецию гормонов аденогипофизом, и статины, тормозящие ее. К либерином относятся гонадолиберин, кортиколиберин, соматолиберин, к статинам — соматостатин и пролактинингибирующий фактор (дофамин).

Задний гипоталамус включает медиальные и латеральные ядра сосцевидного тела. Этот отдел стимулирует симпатический отдел вегетативной нервной системы и ряд поведенческих реакций. Гипоталамические гормоны высвобождаются в портальную систему гипофиза, достигают клеток передней доли гипофиза, угнетая (или усиливая) их секреторную активность, и тем самым изменяют скорость секреции тропных гормонов.

Экспериментальные исследования с разрушением отдельных структур гипоталамуса и нарушением его нервных связей с другими отделами головного мозга позволили установить, что нервный контроль передней доли гипофиза осуществляется посредством двухуровневой регуляции. Первый уровень обеспечивает область гипоталамуса, которая контролирует базальную тропную и нейрогипофизарную секрецию. Второй, более высокий уровень ре-

гуляции осуществляется другими гипоталамическими и внегипоталамическими областями мозга (гиппокамп, передний таламус, средний мозг и др.), которые принимают участие в стимуляции (или подавлении) функции гипофиза. Кроме того, внегипоталамические структуры мозга ответственны за суточный ритм секреции гормонов.

Гипоталамус имеет богатую сеть кровеносных сосудов, которые в области срединного возвышения образуют портальную систему. Наиболее васкуляризованы супраоптическое и паравентрикулярное ядра. Гистологически область срединного возвышения представляет зону контактов, содержащую окончания многочисленных нейронов, локализованных в перечисленных ядрах гипоталамуса, по которым продукты секрета этих нейронов (гипофизотропные гормоны) достигают капилляров воротной (портальной) системы гипофиза. Венозные капилляры портальной системы имеют специальные отверстия (шунты), создающие возможность перехода соединений с достаточной молекулярной массой из крови в периваскулярные пространства срединного возвышения.

Ведущая роль гипоталамуса в регуляции эндокринных функций была выяснена в 1955 г. благодаря работам Р. Гуиллемина, который впервые показал, что гипоталамический экстракт при его введении животным стимулирует секрецию АКТГ гипофизом. В 60-х годах XX в. интенсивно исследовали влияние экстрактов гипоталамуса и срединного возвышения на секрецию гипофизом гормона роста и тиреотропного гормона. В дальнейшем благодаря достижениям аналитической химии пептидов, разработке радиоиммунологических методов определения гормонов, развитию техники культивирования клеток был сделан революционный скачок в исследованиях гипоталамической регуляции функций эндокринной системы.

В настоящее время установлено, что гипоталамус является регуляторной структурой, трансформирующей информацию, поступающую по нервным путям из вышележащих отделов ЦНС, посредством изменения уровня нейромедиаторов, к которым относятся различные моноамины: адреналин, норадреналин,

дофамин, серотонин, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота. Стрессовые ситуации и другие факторы приводят к изменению содержания, скорости синтеза и высвобождения моноаминов в гипоталамусе, которые в свою очередь изменяют скорость секреции гипоталамических и гипофизотропных гормонов, что и приводит к соответствующему сдвигу функциональной активности клеток аденогипофиза.

Гипоталамус является высшим вегетативным центром, осуществляющим сложную интеграцию и приспособление функций различных внутренних систем к целостной деятельности организма. Нет ни одной функции в организме, к регуляции которой гипоталамус бы не имел отношения: он играет существенную роль в поддержании оптимального уровня обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, водного и минерального) и энергии, в регуляции температурного баланса организма, деятельности пищеварительной, сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной и эндокринной систем.

Межклеточные взаимодействия могут осуществляться: посредством синаптической передачи мессенджера; гормональным воздействием на клеточные рецепторы; паракринным воздействием (без поступления гормона в кровь) или аутокринным механизмом (путем взаимодействия гормона с мембранными рецепторами, расположенными на секретировавшей его клетке). Показано, что норадреналин, соматостатин, дофамин, гонадолиберин, окситоцин, вазопрессин могут выступать в качестве гормонов и секретироваться эндокринными клетками или нейронами, а также выявляться в синапсах нервных клеток и исполнять роль нейротрансмиттеров. Другая группа гормонов — глюкагон, энкефалины, холецистокинин, производные проопиомеланокортина — секретируются эндокринными клетками, выполняя гормональную функцию, а также, локализуясь в нервных окончаниях, оказывают нейротрансмиттерное действие.

Влияние ЦНС на функцию гипоталамуса осуществляется не только указанными выше нервными механизмами, но также путем транспорта спинномозговой жидкостью различных гормонов, нейротрансмиттеров и других ве-

ществ (эндорфины, энкефалины, вещество Р), вырабатывающихся в различных областях ЦНС и эпифизе. В эпифизе образуются мелатонин и ряд других индолов и полипептидов, модулирующих функцию надпочечников, щитовидной и половых желез. Гормоны эпифиза высвобождаются в спинномозговую жидкость или общий кровоток и действуют различными путями. Так, мелатонин концентрируется в гипоталамусе и среднем мозге и влияет на секрецию гипофизотропных гормонов, изменяя содержание моноаминов и нейромедиаторов. Другие полипептиды эпифиза действуют на образование гипофизотропных пептидов непосредственно. Необходимо отметить, что, помимо нейромедиаторов, в механизмах высвобождения гипофизотропных гормонов принимают обязательное участие ионы калия, кальция, простагландины, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и другие вещества.

Эмбриогенез гипоталамуса. Структуры промежуточного мозга возникают из стенок второго мозгового пузыря (*diencephalon*) пятипузырной стадии развития головного мозга. Из боковых стенок второго пузыря формируются структуры дорсального (*thalamus*) и вентрального (*subthalamus*) таламусов. Верхней стенкой являются эпителиальные структуры, нижней — гипоталамус.

Гипоталамус как морфофункциональная единица отделяется от соседних участков мозга на 2-м месяце внутриутробной жизни. Вслед за этим начинается формирование шести гипоталамических ядер, которые представляют собой скопление нейронов с определенными функциями. Дифференцировка входящих в них клеток продолжается до 6-го месяца внутриутробной жизни, а завершается еще позднее. В четырех из шести ядер вырабатываются гормоны, которые по портальной системе направляются в аденогипофиз. Гипоталамо-аденогипофизарную систему составляют супрахиазматическое, вентромедиальное, дорсомедиальное и аркуатное ядра. Сосудистая система гипоталамуса появляется на 14-й неделе развития в виде первых капиллярных петель, и ее формирование завершается к моменту рождения. Синтезируемые в гипоталамических ядрах регуляторные пептиды

обнаруживаются в аденогипофизе уже на 10-й неделе развития плода. Вазопрессин появляется в гипофизе плода на 15–17-й, а окситоцин — на 18–19-й неделях внутриутробного развития. К 6-му месяцу беременности содержание их значительно возрастает. Уже в этот период они начинают принимать участие в регуляции жизнедеятельности плода. К концу внутриутробного развития происходит полное установление гипоталамического контроля над эндокринными железами.

Ведущим морфофункциональным элементом гипоталамо-гипофизарной системы является гипофиз (*glandula pituitaries*), который представляет собой красновато-серое образование бобовидной формы, располагающееся на основании черепа в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости. Название «питуитарная железа» происходит от латинского слова *pituita* — флегма (слизь), отражающего назофарингеальное происхождение этого образования. Античный врач Клавдий Гален (130–200 н.э.) полагал, что главным предназначением этой железы является накопление и выделение наружу назальной слизи, являющейся, якобы, продуктом головного мозга. Другие врачи считали гипофиз вместилищем души человека. Поэтому длительное время питуитарная железа рассматривалась как малоизвестный придаток мозга и лишь спустя много столетий была доказана ключевая роль гипофиза (а затем всей гипоталамо-гипофизарной системы) в поддержании оптимального уровня обмена веществ и энергии, в регуляции температурного баланса, функционировании желез внутренней секреции и координации основных процессов жизнедеятельности.

В норме поперечный размер гипофиза составляет 10–17 мм, переднезадний — 5–15 мм, вертикальный — 5–10 мм. Объем гипофиза достигает 0,5 см³. Снаружи гипофиз покрыт твердой мозговой оболочкой, которая натягивается между отростками клиновидной кости и спинкой седла, формируя диафрагму турецкого седла. В центре диафрагмы имеется небольшое отверстие, через которое проходит гипофизарная ножка, связывающая гипофиз с серым булгом гипоталамуса. С боковых сторон гипофиз

окружен пещеристыми синусами (рис. 2.2, см. вклейку).

Средняя масса гипофиза составляет около 600 мг (с колебаниями от 400 до 900 мг). Во время беременности наблюдается физиологическое увеличение массы гипофиза до 1 г, поэтому у многократно рожавших женщин объем гипофиза значительно больше, чем у мужчин сходного возраста. По мере старения размеры гипофиза уменьшаются, в его ткани усиливается интерстициальный фиброз, происходит отложение амилоида и гемосидерина.

В гипофизе человека различают 2 доли: переднюю железистую долю, составляющую 70% массы железы (аденогипофиз), и заднюю нейрोगлиальную долю (нейрогипофиз), имеющие различное строение и происхождение. Аденогипофиз условно разделяют на переднюю дистальную, воронкообразную и промежуточную части. Промежуточная доля у человека является рудиментарной, анатомически, как правило, не обособлена и входит в состав аденогипофиза.

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) является сложной секреторной железой, состоящей из различных типов гормонально-активных клеток, деятельность которых является архиважной для роста и развития организма, поддержания гомеостаза и обеспечения репродукции. Микроскопически передняя доля гипофиза представляет собой систему кубовидных клеток, расположенных рядом с венозными синусами с фенестрированным эпителием. По отношению к стандартным красителям в составе железистой массы аденогипофиза выделяют хромофобные и обладающие секреторной активностью хромофильные клетки. Хромофобные клетки представляют собой гетерогенную популяцию аденоцитов, составляющих 50–60% от общего числа клеток передней доли гипофиза, в норме лишенных характерной зернистости и признаков секреторной активности.

Хромофильные клетки по характеру окрашивания секреторных гранул подразделяются на ацидофильные (синоним — эозинофильные) и базофильные аденоциты. В морфофункциональную группу ацидофильных клеток, составляющих 30–35% от общего числа гипофизоцитов, входят соматотрофы, маммосоматотрофы

и пролактотрофы. В свою очередь, среди базофильных клеток, на долю которых приходится 4–10% от общего клеточного состава, по признаку секреторной активности выделяют тиреотрофы, кортикотрофы и гонадотрофы.

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) является эндокринным органом, который аккумулирует гормоны (вазопрессин и окситоцин), секретируемые в ядрах переднего гипоталамуса и переходящие по аксонам супраоптических и паравентрикулярных нейронов в нейрогипофиз. Нейрогипофиз имеет нейроглиальное строение и состоит из эпендимных клеток — питуицитов и аксонов нейронов паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, а также кровеносных капилляров, телец Геринга — расширений аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса, соединительнотканной стромы. Питуициты занимают до 30% объема задней доли. Они имеют отростчатую форму и образуют трехмерные сети, окружая аксоны и терминали нейросекреторных клеток. Питуициты выполняют трофическую и поддерживающую функции, а также регулируют секрецию нейропептидов из терминалей аксонов в гемокapилляры.

Кровоснабжение гипофиза весьма обильно и осуществляется ветвями внутренней сонной артерии, а также ветвями артериального (виллизиева) круга головного мозга. Верхние гипофизарные артерии принимают участие в кровоснабжении аденогипофиза, тогда как нижние обеспечивают питание клеток нейрогипофиза, контактируя при этом с нейросекреторными окончаниями аксонов крупноклеточных ядер гипоталамуса. Портальная система гипофиза с нисходящим направлением тока крови от гипоталамуса, где она наполняется гипоталамическими рилизинг-гормонами, к гипофизу является важным морфофункциональным компонентом сложного механизма нейрогуморального регулирования тропных функций аденогипофиза. Из гипофиза кровь оттекает через возвратные венулы, поднимаясь по ножке гипофиза в срединное возвышение и другие отделы гипоталамуса, и далее в глубокие вены мозга. Наличие такого обратного тока крови дает возможность гормонам передней и задней

доли гипофиза попадать в гипоталамус и регулировать его работу. Кровоснабжение задней доли гипофиза осуществляется нижней гипофизарной артерией, которая непосредственно подходит к задней доле и сразу распадается на капилляры. Кровь от задней доли оттекает в латеральные вены и по возвратным венам через срединное возвышение поступает в глубокие вены мозга (рис. 2.3, см. вклейку).

Иннервация гипофиза осуществляется не от гипоталамуса, а посредством симпатических волокон, сопровождающих гипофизарные артерии. Начало им дают постганглионарные волокна, идущие через внутреннее сонное сплетение, связанное с верхними шейными узлами. В заднюю долю проникают нейросекреторные волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

Морфогенез гипофиза. Доказано, что гипофиз и гипоталамус взаимосвязаны друг с другом эмбриологически, морфологически и функционально. В виде самостоятельного образования гипофиз выявляется уже на 4–5-й неделе внутриутробного развития плода, тогда как дифференцировка гипофизоцитов завершается к 20-й неделе эмбриональной жизни. Структурная закладка гипофиза начинается с выроста эпителия, выстилающего крышу ротовой полости. Одновременно от дна III желудочка промежуточного мозга навстречу начинает выпячиваться зачаток воронки. Дистальная часть эпителиального выроста (карман Ратке), достигнув зачатка воронки, дает начало аденогипофизу. При этом передняя часть кармана Ратке образует переднюю долю, тогда как задняя часть формирует среднюю (промежточную) долю, которая вплотную прилегает к задней доле гипофиза, являющейся выростом промежуточного мозга. Таким образом, аденогипофиз первично закладывается у зародыша как железа внешней секреции с последующей атрофией проксимальной части гипофизарного кармана, соответствующей выводному протоку. Полость аденомера может сохраняться в виде щели, отделяющей переднюю долю гипофиза от промежуточной. У человека гипофизарная щель отсутствует и потому передняя и про-

межучная доли тесно соприкасаются между собой. Описано, что в процессе эмбриогенеза клетки гипофиза (чаще ацидофилы) могут мигрировать за пределы турецкого седла, образуя «глочные гипофизы», способные продуцировать СТГ и пролактин (рис. 2.4, см. вклейку).

Цитодифференцировка аденогипофиза представляет собой последовательный процесс созревания и видовой специализации стволовых клеток, совершающийся под непосредственным воздействием типовых и видовых ростовых факторов, регулирующих клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку. Факторы роста представляют собой группу белков, воздействующих на процесс транскрипции, определяющий характер экспрессии генов гормонов и формирование клеточно-специфического фенотипа. Благодаря влиянию факторов транскрипции и роста обеспечивается дорсовентральная миграция и пролиферация клеток кармана Ратке в подходящей пространственной области, а также видовая дифференцировка гормонпродуцирующих клеток зрелой железы.

Функциональная активность гипофиза.

Гормонально-активные клетки аденогипофиза вырабатывают широкий спектр пептидных, белковых и гликопротеидных соединений, согласованно контролирующей жизнедеятельность всех клеток организма (табл. 2.1). Адренокортикотропный гормон и МСГ относятся к полипептидам, СТГ и пролактин (ПРЛ) являются

простыми белками, тогда как ТТГ, ФСГ и ЛГ представляют собой сложные белки — гликопротеиды, состоящие из 2 субъединиц, в состав которых входят углеводы.

Помимо классических гормонов, гипофизоциты секретируют регуляторные пептиды, факторы роста, цитокины и нейротрансмиттеры, принимающие участие в паракринной и/или аутокринной регуляции клеток аденогипофиза. Вырабатываемые в гипофизе ростовые факторы (эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий ростовой фактор α (ТРФ- α), ростовой фактор фибробластов (РФФ), фактор роста нервов и др.) контролируют генную экспрессию, детерминацию, миграцию и пролиферацию гипофизарных клеток.

Функция клеток аденогипофиза находится под тройным регуляторным контролем:

- гипоталамических гормонов, усиливающих (рилизинг-гормоны, либерины) или тормозящих (статины) секреторную деятельность отдельных клеток гипофиза;
- периферических органов-мишеней (посредством отрицательной или положительной обратной связи);
- цитокинов и ростовых факторов (пара- и/или аутокринное действие); итогом разнонаправленного влияния регуляторных субстанций является базальная, ритмическая и спорадическая секреция тропных гормонов, обеспечивающая рост, развитие и размножение особи, физиологическое регулирование

Таблица 2.1

Секреторная активность клеток аденогипофиза

Гормонально-активные клетки аденогипофиза	Название секретируемого гормона	Принятые сокращения
Соматотрофы	Соматотропный гормон (гормон роста)	СТГ (ГР)
Маммосоматотрофы	Соматотропный гормон + пролактин	СТГ, ПРЛ
Пролактотрофы	Пролактин	ПРЛ
Кортикотрофы	Проопиомеланокортин, распадающийся на адренокортикотропный гормон + α - и γ -меланоцитстимулирующий гормон + β -липотропный гормон	АКТГ α - и γ -МСГ β -ЛПГ
Тиреотрофы	Тиреотропный гормон	ТТГ
Гонадотрофы	Фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон	ФСГ, ЛГ
Аденоциты промежуточной доли	Меланоцитстимулирующий гормон	МСГ

функции эндокринных желез и сохранение постоянства внутренней среды организма.

Регуляторные взаимоотношения между гипоталамусом, гипофизом и другими железами внутренней секреции осуществляются по механизму обратной связи, который впервые был сформулирован М.М. Завадовским в 1935 г. как принцип «плюс-минус взаимодействия». Согласно этому принципу, любое биологически значимое отклонение выхода конечного продукта деятельности эндокринных желез регистрируется центральными структурами, которые путем модификации функции всех компонентов регуляторной системы обеспечивают оперативную нормализацию возникших нарушений. Коррекция концентрации гормона в крови может осуществляться либо путем стимуляции, либо торможения гормональной активности эндокринного органа. Первый путь модифицирования называется положительной, а второй — отрицательной обратной связью. Примером положительной обратной связи является повышение уровня гормона в крови, стимулирующее высвобождение другого гормона (повышение уровня эстрадиола в крови вызывает высвобождение ЛГ в гипофизе), а отрицательной обратной связи — когда повышенный уровень одного гормона угнетает секрецию и высвобождение другого (повышение концентрации тиреоидных гормонов в крови снижает секрецию ТТГ в гипофизе) (рис. 2.5).

При этом выделяются различные уровни регуляторного взаимодействия: длинная, короткая и ультракороткая цепи обратной связи.

Под «длинной» цепью обратной связи подразумевается взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными и гипоталамическими центрами (не исключено, что и с супрагипоталамическими и другими областями ЦНС) посредством влияния на указанные центры изменяющейся концентрации гормонов в циркулирующей крови.

Под «короткой» цепью обратной связи понимают такое взаимодействие, когда повышение гипофизарного тропного гормона (например, АКТГ) модулирует и модифицирует секрецию и высвобождение гипофизотропного гормона (в данном случае кортиколиберина).

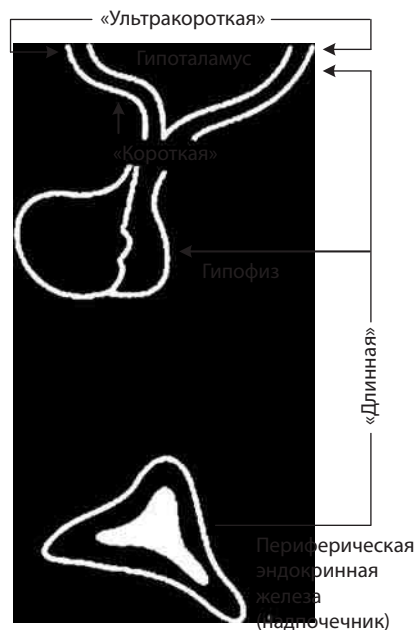


Рис. 2.5. Уровни функционирования обратной связи

«Ультракороткая» цепь обратной связи — вид взаимодействия в пределах гипоталамуса, когда высвобождение одного гипофизотропного гормона влияет на процессы секреции и высвобождения другого гипофизотропного гормона. Этот вид обратной связи имеет место в любой эндокринной железе. Так, высвобождение окситоцина или вазопрессина через аксоны этих нейронов и посредством межклеточных взаимодействий модифицирует активность нейронов, продуцирующих эти гормоны.

«Длинная» и «короткая» цепи обратной связи функционируют как системы «закрытого» типа, т.е. являются саморегулирующими системами. Однако они отвечают на внутренние и внешние сигналы, изменяя на короткое время принцип саморегуляции (например, при стрессе и др.). Наряду с этим на указанные системы влияют механизмы, поддерживающие биологический циркадный ритм, связанный со сменой дня и ночи. Циркадный ритм представляет собой компонент системы, регулирующий гомеостаз организма и позволяющий адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Информация о ритме «день — ночь» передает-

ся в ЦНС с сетчатки глаза на супраоптические ядра, которым принадлежит интегрирующая роль в поддержании биологических ритмов. Физиологическая секреция многих гормонов (АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды и др.) подвержена на протяжении суток значительным колебаниям. Изучение циркадной секреции гормонов имеет большое клиническое значение, так как при некоторых заболеваниях (акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга) нарушение суточного ритма секреции гормонов является важным дифференциально-диагностическим признаком, который используется в клинической практике.

Гормоны гипофиза. Среди гормонов гипофиза (рис. 2.6, см. вклейку) наибольшей видовой специфичностью обладает *соматотропный гормон (соматотропин, СТГ)*, который принимает прямое или опосредованное участие в регуляции роста и развития организма. Соматотропная функция играет исключительно важную роль в жизнедеятельности животных и человека, поскольку благодаря ей не только задается оптимальный уровень интенсивности функциональной и пролиферативной деятельности для всех клеток организма, но и реализуется программа эмбрионального и постнатального развития особи, которая проявляется в поступательном увеличении клеточной и внеклеточной массы, размеров внутренних органов и всего тела до генетически установленных пределов.

СТГ человека секретируется преимущественно соматотрофами и состоит из 191 аминокислотного остатка с молекулярной массой 21,5 кДа. Период полужизни составляет 20–25 мин. Молекула СТГ имеет устойчивую третичную структуру, сохранение которой является необходимым условием для проявления ее биологических и иммунологических свойств (рис. 2.7).

Специфические рецепторы к гормону роста имеются на клетках жировой, мышечной, хрящевой и лимфоидной ткани, клетках печени, поджелудочной железы, кишечника, половых органов, мозга, легких, сердца и почек.

Ведущим действием СТГ является стимуляция анаболических процессов. Механизм дей-

ствия соматотропина на клетки-эффекторы заключается в активации тирозинкиназы — протеинкиназы С, фосфорилировании и активации цитоплазматических белков. СТГ вызывает задержку в организме азота, снижение уровня мочевины в плазме, увеличение мышечной массы. СТГ обладает жиромобилизующим действием, влияет на углеводный и кальций-фосфорный обмен.

Следует отметить, что в системной регуляции анаболических и ростовых процессов особое место принадлежит группе зависимых от СТГ белков, выполняющих посредническую роль в реализации его биологического эффекта. К гормонам-посредникам в первую очередь относятся секретируемые внутренними органами инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ-I и ИРФ-II), главная функция которых заключается в стимулирующем воздействии на функциональную и митотическую деятельность клеток, что обеспечивает поддержание необходимого баланса клеточной массы органов и тканей и своевременную возобновляемость распадающихся внутри- и внеклеточных структур в процессе жизнедеятельности организма.

Секреция соматотропина регулируется гипоталамическими рилизинг-гормонами — соматолиберин и соматостатин, которые стимулируют или подавляют продукцию ГР. Стимуляторами выброса соматолиберина являются: стресс, физические упражнения, прием белковой пищи и сон, введение аминокислот (аргинина и лейцина), продолжительное голодание. Из биологически активных соединений стимулирующим действием на секрецию СТГ обладают: грелин, агонисты дофаминэргических рецепторов, α -адреномиметики, эндорфины, энкефалины, галанин, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид, мотилин, холецистокинин, глюкагон. Физиологическим стимулом для гиперсекреции гипоталамическими ядрами соматостатина, способствующего торможению продукции СТГ, является повышение уровня глюкозы в крови. Также существует отрицательная обратная связь между содержанием в крови ИРФ-I и скоростью секреции СТГ. Примерно 70% от суточного секреторного пула СТГ приходит на период сна.

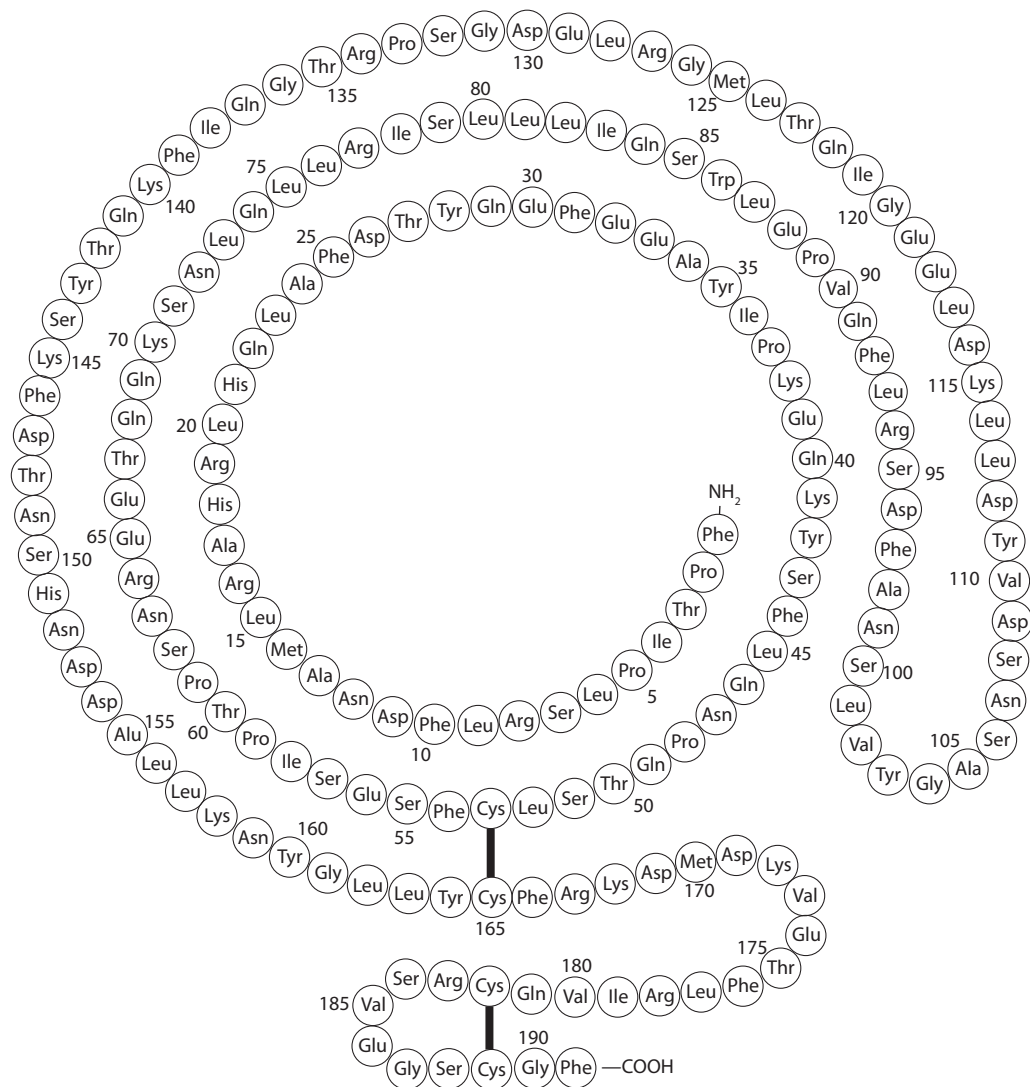


Рис. 2.7. Молекула СТГ человека

Схема регуляции СТГ представлена на рис. 2.8 (см. вклейку).

Пролактин — белок, секретируемый пролактотрофами гипофиза и состоящий из 198 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 23 кДа. Предшественником пролактина является препролактин с молекулярной массой 40–50 кДа. Период полужизни пролактина составляет 30 мин. Основной физиологической функцией гормона является обеспечение лактации и «материнского поведения». Пролактин стимулирует развитие секреторной ткани, рост молочных желез и лактацию, стимулирует

синтез белка — лактальбумина, а также жиров и углеводов молока. Также он способствует поддержанию секреторной активности желтого тела в яичниках и образованию прогестерона. Прогестерон является одним из регуляторов водно-солевого обмена организма, способствующим уменьшению экскреции воды и электролитов и повышению в крови содержания альдостерона и вазопрессина.

В повышенных концентрациях пролактин ингибирует овуляцию путем блокирования ритмической секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что во время

кормления способствует развитию физиологической контрацепции. Кроме того, пролактин активно влияет на метаболические процессы. Он стимулирует рост внутренних органов, эритропоэз. Избыточное присутствие его в крови ассоциируется со снижением толерантности к глюкозе и гиперинсулиемией.

Ингибитором секреции пролактина является дофамин, синтезируемый дугообразным ядром гипоталамуса, одним из стимуляторов — тиреотропин-рилизинг-гормон.

Адренкортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) — пептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков, является продуктом процессинга крупного гликопротеина — проопиомеланокортина (ПОМК). При расщеплении молекулы ПОМК в эквимолярных количествах образуются его дериваты: АКТГ, α - и γ -меланоцитстимулирующий гормон, а также β -липотропный гормон. В последующем АКТГ расщепляется на α -МСГ и кортикотропиноподобный промежуточный пептид. β -липотропин, расщепляясь, превращается в β -МСГ и α -, β - и γ -эндорфины. Период полужизни АКТГ составляет 7–15 мин.

Физиологическое действие АКТГ заключается в повышении адаптационных возможностей индивидуума в ответ на предъявляемый продолжительный стресс. Оно проявляется в стимулирующем влиянии кортикотропина на ранние этапы синтеза всех кортикостероидов, особенно в клетках пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, секретирующих глюкокортикоиды, анаболические и половые гормоны. Значительно меньший эффект АКТГ оказывает на продукцию минералокортикоидов клетками клубочковой зоны коры надпочечников, которая регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Поэтому при дефиците АКТГ продукция альдостерона существенным образом не меняется.

Главным регулятором синтеза и секреции ПОМК и его дериватов (в частности, АКТГ) является кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), выделяемый паравентрикулярными ядрами гипоталамуса. Физиологическим ингибитором секреции КРГ и АКТГ служит кортизол, между которыми существует отрицательная обратная

связь. Секреция АКТГ характеризуется типичным циркадным ритмом с максимальным повышением в ранние утренние часы и минимальным содержанием в вечернее и ночное время.

Тиреотропный гормон (тиреотропин, ТТГ) представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 28 кДа, состоящий из 2 субъединиц: α -субъединицы (одинаковой для ТТГ, ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина) и β -субъединицы (специфичной для каждого гормона). Период полужизни тиреотропина составляет около 50 мин. Действие ТТГ направлено на регуляцию биосинтеза, депонирования и секреции гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина). Кроме того, тиреотропин оказывает трофическое и пролиферативное действие на железистую ткань щитовидной железы.

Основным гипоталамическим стимулятором секреции ТТГ является тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). Между ТРГ, ТТГ и тиреоидными гормонами существует отрицательная обратная связь. Увеличение содержания свободных фракций T_4 и T_3 в крови подавляет секрецию ТТГ, тогда как их уменьшение стимулирует продукцию ТРГ и секрецию тиреотропина.

К группе гонадотропных гормонов относятся *фолликулостимулирующий (фоллитропин, ФСГ)* и *лютеинизирующий (лютропин, ЛГ)* гормоны.

Эти гормоны секретируются гонадотрофами, составляющими около 10% клеток аденогипофиза. Являясь гликопротеидами, ЛГ и ФСГ обладают общей α -субъединицей и уникальной β -субъединицей. Период полужизни ЛГ составляет 30–60 мин, ФСГ — 180–240 мин.

Для оптимального развития гонад и секреции половых гормонов необходимо синергичное действие фоллитропина и лютропина, поэтому их часто объединяют единым названием гонадотропины. У мужчин ЛГ стимулирует синтез и секрецию тестостерона клетками Лейдига, в то время как ФСГ активирует тубулярный компонент и клетки Сертоли, способствуя образованию андрогенсвязывающего белка, обеспечивающего локальное повышение концентрации тестостерона, необходимое для созревания гамет. У женщин ФСГ обеспечивает рост и созревание фолликулов, тогда как ЛГ

стимулирует секрецию эстрогенов, прогестерона и яичниковых андрогенов. Секреторный пик ЛГ в середине цикла способствует разрыву фолликула и созданию оптимальных условий для овуляции и функционирования желтого тела.

Регуляция секреции ЛГ и ФСГ осуществляется путем ритмической секреции ГнРГ гипоталамическими ядрами каждые 90–120 мин. Отрицательная обратная связь между продукцией гонадотропинов и функционированием гонад осуществляется через эстрогены и андрогены. Специфическим регулятором секреции ФСГ является гетеродимерный белок ингибин (молекулярная масса 32 кДа), продуцируемый зернистыми клетками фолликулов яичника у женщин и клетками Сертоли у мужчин. Низкий уровень ингибина стимулирует, тогда как высокий — подавляет продукцию фоллитропина.

Гормоны задней доли гипофиза — *вазопрессин* и *окситоцин* — в нейрогипофизе не образуются, а лишь накапливаются и секретируются в кровь. Источником их являются супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, откуда они по аксонам транспортируются в заднюю долю. Оба гормона находятся в гранулах в связанном состоянии со специальными белками — нейрофизинами. В процессе секреции содержимое гранул путем экзоцитоза поступает в кровь.

Физиологическое действие вазопрессина реализуется за счет связывания пептида в тканях-мишенях с двумя типами мембранных рецепторов — V_1 и V_2 . Стимуляция V_1 -рецепторов, локализованных на мембране эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, через вторичные посредники (инозитол-3-фосфат и кальций-кальмодулин) вызывает сужение сосудов, что соответствует названию «вазопрессин». Через V_1 -рецепторы вазопрессин повышает чувствительность механорецепторов в каротидных синусах к изменениям артериального давления и этим способствует его барорефлекторной регуляции. Стимуляция V_2 -рецепторов клеток дистальных отделов почечных канальцев через вторичный посредник цАМФ вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи, что соответствует

второму названию вазопрессина — антидиуретический гормон. Вазопрессин — единственный гормон, способный стимулировать канальцевую реабсорбцию воды без задержки натрия.

Влияние окситоцина проявляется в стимуляции родовой деятельности, сокращении гладких мышц протоков молочных желез, что вызывает выделение молока, а также в регуляции водно-солевого обмена и питьевого поведения. Синтез окситоцина в гипоталамических нейронах и его секреция нейрогипофизом в кровь стимулируется рефлекторным путем при раздражении рецепторов растяжения матки и механорецепторов сосков молочных желез.

Таким образом, гипоталамо-гипофизарная система является местом функционального взаимодействия нервных и эндокринных регуляторных систем, осуществляя оперативную и высокоэффективную передачу информации, необходимой для быстрого ответа со стороны органа, систем и всего организма в целях обеспечения жизнеспособности организма. Поэтому неудивительно, что разнонаправленные патологические изменения ее согласованной деятельности сопровождаются множественными системными и обменными нарушениями, негативно влияющими на рост, развитие, качество и продолжительность жизни индивидуума.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 630 с.
- Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. — 3-е изд. — СПб.: ПитерПресс, 2002. — 566 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина. — 1999. — 640 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1027 с.
- Endocrinology and metabolism / Ed. A. Pinchera. — McGraw-Hill, 2001. — P. 53–117. — (Clinical Medicine Series).
- Molecular pathology of the pituitary // In: Frontiers of Hormone Research / Ed. G. Kontogeorgos, K. Kovacs. — Karger, 2004. — Vol. 32. — P. 1–20.
- Williams textbook of endocrinology. — 10th ed. — Saunders, USA, 2003. — 1927 p.

2.2. Болезнь Иценко—Кушинга (Е.И. Марова)

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарного происхождения, причиной которого является опухоль гипофиза или его гиперплазия, приводящие к повышенной секреции АКТГ и гормонов надпочечников.

Синдром гиперкортицизма — заболевание, обусловленное длительным воздействием на организм избыточного количества кортикостероидов (эндогенных или экзогенных).

Исторические данные. Первые описания синдрома Кушинга относятся к концу XIX и началу XX в. Отдельные симптомы этого заболевания были известны задолго до его «официального» открытия. Заболевание было описано в 1924 г. русским неврологом Н.М. Иценко (1889–1954). Он впервые указал, что первичным при этом заболевании является поражение промежуточного мозга с вторичным вовлечением в патологический процесс гипофиза и всей системы эндокринных желез. В 1932 г. аналогичный симптомокомплекс был описан под названием «гипофизарный базофилизм» американским нейрохирургом Х.У. Кушингом (1869–1939), который связывал возникновение заболевания с наличием базофильной аденомы передней доли гипофиза.

Впоследствии эти взгляды на патогенез БИК подтвердились как зарубежными, так и отечественными учеными. Большой вклад из отечественных ученых внесли Н.А. Шерешевский, Е.А. Васюкова, А.П. Калинин, Е.И. Тараканов, А.И. Бухман, Н.А. Юдаев, Н.Т. Старкова и др.

Эпидемиология. Болезнь Иценко—Кушинга является редким заболеванием с появлением 2–3 новых случаев на миллион населения в год. Чаще болеют женщины: пропорция женщины/мужчины составляет 3:1. Предварительные данные показывают, что у пациентов с сахарным диабетом и системным остеопорозом имеется определенная вероятность наличия субклинического синдрома Кушинга. В большинстве исследований показано, что смертность при БИК в 2–3 раза выше у пациентов, не достигших ремиссии заболевания после хирургической аде-

номэктомии и радиотерапии, а также в случаях рецидива заболевания в разные сроки после лечения.

Предполагается длительный мониторинг за состоянием пациентов после лечения и компенсация тяжелых осложнений гиперкортицизма: гипертензии, сахарного диабета, остеопороза. Успешность в лечении болезни Иценко—Кушинга зависит от ранней диагностики и лечения в лучших специализированных центрах.

Этиология. Причиной заболевания чаще служит опухоль гипофиза или его гиперплазия, приводящие к повышенной секреции АКТГ.

В большинстве случаев (80%) причиной развития болезни является типичная неинвазивная кортикотрофная микроаденома гипофиза. Как правило, опухоль располагается внутри турецкого седла, ее размер составляет от 3 до 10 мм, в большинстве случаев — 5–7 мм, реже определяются множественные микроаденомы.

Макроаденомы, распространяющиеся за пределы турецкого седла, составляют 10–15% от всех случаев кортикотропином, из них инвазивные макроаденомы у больных БИК представляют собой малочисленную группу, чаще являются смешанными: АКТГ–пролактин-секретирующие, АКТГ–СТГ-секретирующие.

У пациентов с БИК в небольшом количестве случаев (около 20%) аденома гипофиза не визуализируется, и на магнитно-резонансной томографии (МРТ) в гипофизе обнаруживается неоднородность структуры без увеличения объема гипофиза, могут быть признаки узелковой или диффузной гиперплазии кортикотрофов.

Патогенез. Патогенез образования кортикотропином состоит из различных нарушений, хромосомных мутаций. Вследствие этого происходит повышение экспрессии гипофизарных протоонкогенов и снижение генов-супрессоров в стволовой и высококодифференцированной клетках аденогипофиза, что приводит к клональному росту трансформированной клетки. Повреждение ангиогенеза, аномальная экспрессия ростовых факторов и цитокинов также способствуют нарушению клеточного цикла. Эта цепь заканчивается усиленной клеточной пролиферацией и неконтролируемой гиперсекрецией гормонов. В пользу этой концепции

свидетельствует тот факт, что в большинстве случаев в окружающей аденому ткани аденогипофиза не обнаруживается гиперплазия клеточных элементов, и что после радикального удаления кортикотропином происходит полное излечение.

В результате новых исследований показано, что клетки кортикотропином способны к продукции более чем одного гормона. При иммуногистохимическом исследовании в опухолях обнаружена различная комбинация тропных гормонов: АКТГ—СТГ—ПРЛ—ЛГ—ФСГ; АКТГ—СТГ—ПРЛ; АКТГ—ЛГ—ФСГ. Как правило, наиболее агрессивно растущие кортикотропиномы иммунопозитивны для ЛГ и α -субъединицы. При этом содержание других гормонов в периферической крови, кроме АКТГ, находится в нормальных пределах.

Молекулярно-генетические и иммуногистохимические исследования, проведенные на биоптатах кортикотропином, продемонстрировали гиперсекрецию рецепторов к КРГ, вазопрессину, соматостатину и дофамину.

Так, по данным различных авторов, рецепторы к соматостатину субтипа 1 экспрессируются в 33% кортикотропином, тогда как рецепторы субтипов 3 и 5 — в 50–83% этих опухолей. Эта информация подтверждается и тем, что при введении мультилигандного аналога соматостатина Som 230 (Пазиреотид) с высоким сродством к рецепторам к соматостатину субтипов 1, 2, 3, 5 значительно снижаются уровни АКТГ и кортизола в крови у лабораторных животных, что дает возможность предположить эффективность этого препарата у пациентов с БИК (в настоящее время проводятся клинические испытания препарата у людей). В исследовании *in vitro* показан также антипролиферативный эффект пазиреотида при использовании культурального метода на клетках кортикотропином человека. В результате показана выраженная супрессия клеточной пролиферации кортикотрофов и секреции АКТГ.

Роль рецепторов к соматостатину и дофамину в кортикотропинах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор мало изучена. Однако исследователи полагают, что экспрессия этих рецепторов в кортикотропинах

связана с ослаблением воздействия факторов, ингибирующих рост опухоли. Таким образом, наличие рецепторов к соматостатину и дофамину дает возможность воздействовать на опухоль медикаментозными средствами.

Патологическая анатомия. В передней доле гипофиза чаще всего находят базофильную аденому, гиперплазию базофильных клеток, реже — аденокарциному, эозинофильную или хромофобную аденому. Гистологически обнаруживают резко выраженную дегенерацию нервных клеток гипоталамуса с наибольшей выраженностью поражения в супраоптическом, паравентрикулярном и туберальном ядрах с полным или почти полным отсутствием нейросекрета в задней доле гипофиза. В коре головного мозга, подкорковых узлах и стволовой части мозга наблюдают циркуляторные расстройства и дистрофические изменения в нейронах. Отмечают гиперплазию и гипертрофию коры надпочечников (диффузную или диффузно-узловую, захватывающую в основном их пучковую зону), островкового аппарата поджелудочной железы с отдельными сильно гипертрофированными β -клетками, гипофункцию щитовидной железы. Наблюдается значительная атрофия половых желез. В сердечно-сосудистой системе отмечаются атеросклеротические изменения. Патоморфологические изменения в печени представлены ее жировой инфильтрацией с поражением центральных участков долек. При гистологическом исследовании кожи обнаруживают растяжение и гибель эластических и коллагеновых волокон, истончение эпидермиса, в последнем почти нет сосочков (М.И. Бронштейн).

Классификация. Гиперкортицизм по этиологическому фактору подразделяется на эндогенный (АКТГ-зависимый, АКТГ-независимый) и экзогенный.

I. Эндогенный гиперкортицизм

АКТГ-зависимые формы (80%):

- болезнь Иценко—Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза (кортикотропиномой) или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза (70%);
- АКТГ-эктопический синдром, обусловленный опухолями эндокринной и не эндо-

кринной систем, которые секретируют КРГ и/или АКТГ (15%);

- циклический синдром Кушинга. *АКТГ-независимые формы* (20%):
- синдром Кушинга, обусловленный опухолью коры надпочечника (доброкачественной кортикостеромой или аденокортикальным раком) (90%);
- синдром Кушинга, вызванный микроузловой гиперплазией коры надпочечника (< 1%);
- синдром Кушинга, обусловленный макроузловой гиперплазией коры надпочечника (< 1%);
- пре-Кушинг — «неполный» или «скрытый» синдром гиперкортицизма, наблюдается при «неактивных» опухолях надпочечника (инсиденталомы), когда у пациентов не выражена клиническая манифестация гиперкортицизма, но имеется полная автономность секреции кортизола опухолью.

II. Экзогенный гиперкортицизм

Экзогенный синдром Кушинга может развиваться в результате приема кортикостероидных гормонов, превышающих физиологическую дозу, по поводу эндокринных (заместительная терапия при гипофункции коры надпочечников) или неэндокринных заболеваний (ревматизм, бронхиальная астма и т.д.).

III. Функциональный гиперкортицизм, или так называемый *псевдо-Кушинг*, возникает при ожирении, метаболическом синдроме, алкоголизме, заболевании печени, почек и сахарном диабете, депрессии и др.

Клиническая картина. Симптомы БИК зависят от хронической гиперсекреции глюкокортикоидов. Наиболее характерный признак заболевания — это прогрессирующее ожирение, которое развивается на лице, шее, туловище, животе, в области сальника и средостения, при этом конечности остаются относительно тонкими. «Матронизм» (округлое лицо) меняет облик пациента, иногда до неузнаваемости.

Накопление жира в надключичных ямках, «климактерический» горбик в области VII шейного позвонка дополняют внешние проявления БИК. Избирательное отложение жировой

ткани в этом случае зависит от наибольшей чувствительности рецепторов в этих областях к действию глюкокортикоидов.

Изменения кожных покровов являются достаточно специфичными, кожа становится истонченной, хрупкой, раны заживают медленно, часто возникают язвы, подкожные кровоизлияния, появляются багровые или красные стрии. Из-за катаболического действия глюкокортикоидов они возникают на истонченной коже в области туловища, грудной клетки, живота, в подмышечных впадинах. Кожные грибковые инфекции и микозы ногтей, иногда очень выраженные, дополняют клиническую картину заболевания. Гиперпигментация кожных покровов у пациентов с БИК может быть генерализованной или наблюдаться в местах повышенной инсоляции — на шее, лице, спине, руках, а также в местах трения — на локтях, коленях, на коже мелких суставов. Гиперпигментация вызывается избыточной секрецией АКТГ, который проявляет свое действие на рецепторы МСГ. Интенсивность окраски напрямую зависит от уровня повышения АКТГ и длительности заболевания. Наиболее выражена гиперпигментация у пациентов с синдромом Нельсона и АКТГ-эктопической секрецией.

Для БИК, наряду с повышением продукции кортизола надпочечниками, характерным является избыточная секреция андрогенов, чаще возникающая у женщин и проявляющаяся небольшим гирсутизмом, жирной кожей с акнеобразной сыпью, снижением либидо. Редко возникает вирилизация: облысение, низкий голос, гипертрофия клитора.

Миопатический синдром является важным симптомом у пациентов с БИК. Мышечная слабость, связанная с катаболическим воздействием избыточного количества глюкокортикоидов на скелетную мускулатуру, и гипокалиемия приводят к ограничению движения, неспособности без помощи рук подняться по лестнице или встать из кресла.

Особенности БИК у детей в сравнении со взрослыми представляют интерес, поскольку заболевание отличается не только своим течением и проявлениями, но и чувствительностью к терапии и исходами.

Наиболее ранним признаком избыточной секреции гормона у детей является задержка или даже остановка роста, которая предшествует другим клиническим признакам, таким как увеличение массы тела, задержка пубертата, мышечная слабость, депрессия, артериальная гипертензия, акне. Ожирение у детей с гиперкортицизмом часто носит общий характер, а классические симптомы «кушингоидного» типа перераспределения подкожной жировой клетчатки со стриями и лунообразным лицом чаще наблюдаются уже при выраженном, длительно существующем заболевании. У некоторых детей классический малый дексаметазоновый тест может быть положительным, что также затрудняет диагностику. Таким образом, диагноз БИК у детей часто бывает труден и ставится с большим опозданием. Это приводит к уменьшению конечного роста пациентов, нарушению минеральной плотности костей (остеопеническому синдрому). Методы лечения БИК у детей используются те же что и у взрослых: аденомэктомия или радиохирургия.

Сердечно-сосудистые нарушения. Гипертензия неизменно сопутствует БИК, очень в редких случаях АД остается в нормальных пределах. Патогенез повышения АД многофакторный и окончательно не изучен. Высокая продукция кортизола увеличивает активность минералокортикоидных рецепторов, увеличивается секреция ангиотензина II и минералокортикоидов: кортикостерона и дезоксикортикостерона.

В многочисленных исследованиях показано, что сердечная недостаточность развивается у половины пациентов старше 40 лет. Причинами смертельных исходов при БИК у более половины больных являются сердечно-сосудистые осложнения.

После радикального лечения и нормализации уровня кортизола длительно может сохраняться избыточная масса тела, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, гиперлипидемия, что является факторами риска развития ишемической болезни сердца, стойкой сердечной недостаточности.

Выявлены факторы, ухудшающие сердечно-сосудистый прогноз при гиперкортицизме:

концентрический тип ремоделирования левого желудочка, развитие диастолической дисфункции правого и левого желудочков по первому типу, нарушение адекватного кровоснабжения миокарда на фоне нарастающей физической нагрузки. Формирование структурно-функциональных изменений миокарда происходит на ранних этапах развития заболевания.

В целях уменьшения кардиоваскулярных осложнений при БИК, как до лечения гиперкортицизма, так и после, необходима медикаментозная коррекция артериальной гипертензии, липидного, углеводного обмена и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Вторичный иммунодефицит. Симптомы вторичного иммунодефицита обнаруживаются у большинства больных БИК, преобладающими клиническими проявлениями которого являются: рецидивирующая инфекция, чаще всего в виде хронического пиелонефрита бактериального, вирусного, грибкового и смешанного генеза, воспалительных процессов органов малого таза, кожной патологии в виде распространенной пиодермии, грибковых поражений ногтей.

Под влиянием гиперкортизолемии происходит изменение функциональной активности и количества иммунокомпетентных клеток, и наблюдаются проявления вторичного иммунодефицита в клеточном, фагоцитарном и гормональном звеньях иммунной системы.

При иммунологическом обследовании больных с длительным и тяжелым течением заболевания выявляется снижение активности клеточного звена иммунитета: лимфоцитопения, снижение количества Т-лимфоцитов хелперов/индукторов при относительном повышении количества киллеров-супрессоров.

У всех больных БИК обнаруживается нарушение в фагоцитарной системе иммунитета: нейтрофилия, снижение фагоцитоза нейтрофилами и моноцитами и внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов. У большинства пациентов не происходит восстановления фагоцитарной активности моноцитов в ремиссии заболевания. Длительная гиперкортизолемия приводит к изменениям в гуморальном звене иммунитета и характеризуется снижением

количества В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов G и M при тяжелом и прогрессирующем течении заболевания.

Нарушение костной системы. Одним из патномоничных симптомов БИК является снижение костной плотности, что документируется на денситометрии поясничного отдела позвоночника и особенно выражено у молодых и пожилых пациентов. На фоне остеопороза могут возникать патологические переломы: наиболее часто встречаются компрессионные переломы позвоночника, ребер и трубчатых костей. Асептический некроз головок бедренных и плечевых костей развивается не так часто, как при хронической передозировке глюкокортикоидов. Снижение костной плотности при БИК связано с уменьшением абсорбции кальция в кишечнике, снижением почечной реабсорбции кальция под влиянием повышенной продукции кортизола. Показано, что глюкокортикоиды глубоко влияют на костный метаболизм, снижая репликацию клеток остеобластического ряда и уменьшая образование новых остеобластов, что приводит к истощению их клеточной популяции, способствуя снижению образования новой кости. Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют синтез ИРФ-I, что также приводит к снижению костного образования и потере массы костной ткани.

Нарушение углеводного обмена, нарушение толерантности к глюкозе часто наблюдается при БИК и связано со стимуляцией кортизолом глюконеогенеза, гиперинсулинемии и периферической инсулинорезистентности. Стероидный диабет имеется только у 10–15% пациентов, особенно при отягощенной наследственности по СД 2. Таких пациентов следует лечить так же, как пациентов с СД 2. При излечении от гиперкортицизма и снижении продукции кортизола показатели гликемии могут полностью нормализоваться.

Нарушения репродуктивной функции при БИК часто возникают у женщин и выражаются в аменорее у 30% больных, олигоменорее у 30%, нарушении овуляции. Глюкокортикоиды тормозят секрецию ЛГ в гипофизе и эстрогенов в яичниках. У пациенток часто отмечаются атрофические изменения органов репродук-

тивной системы или их недоразвитие, если заболевание развивается в детском и пубертатном возрасте. В связи с этим беременность при БИК наступает только на начальных стадиях заболевания. В активной стадии БИК представляет собой фактор высокого риска для жизни матери и ребенка. Наиболее частыми осложнениями у беременной являются: артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, развитие сердечной недостаточности и психических нарушений. Со стороны плода осложнения включают высокую частоту спонтанных абортов на ранних сроках беременности, преждевременные роды, мертворождения, развитие гестоза, дистрофию плода и явления надпочечниковой недостаточности. Вопрос о возможности пролонгирования беременности решается при совместной консультации эндокринолога и акушера-гинеколога. Прерывать беременность рекомендуется в сроки до 12 нед. В случае беременности в активной стадии БИК показан контроль за состоянием: уровнем АД, диурезом, содержанием сахара в крови. Следует проводить профилактику, диагностику и терапию гестоза и фетоплацентарной системы, в III триместре — досрочное родоразрешение.

Нервно-психические нарушения возникают более чем у половины больных БИК. Наиболее часто встречаются эмоциональная лабильность, депрессия разной степени выраженности, раздражительность, панические атаки. При тяжелой депрессии пациенты склонны к суицидам, реже наблюдаются эйфорические или маниакальные явления. Бессонница является ранним и почти постоянным симптомом у большинства больных. Нарушение сна связано с повышением уровня кортизола ночью. После успешной терапии наблюдают улучшение настроения в целом; однако если личностные расстройства имелись до заболевания, обычно они остаются после проведенного лечения. Гиперкортизолемиа у пациентов с БИК обуславливает характерные изменения головного мозга: атрофию вещества головного мозга, что проявляется на МРТ расширением субарахноидальных пространств в конвекситальных отделах, преимущественно лобных и теменных долей, выраженным расширением силвиевых борозд,

углублением и расширением борозд конвекса, сглаженностью извилин.

Офтальмологические изменения. У пациентов с БИК наблюдается повышение внутриглазного давления, развитие катаракты. У части пациентов — умеренный экзофтальм, связанный с увеличением ретробульбарной массы жировой ткани, нарушение полей зрения при макроаденоме гипофиза.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Наиболее часто встречающиеся при БИК симптомы, такие как ожирение, гипертензия, нарушения менструального цикла, толерантности к глюкозе, к сожалению, не являются специфичными проявлениями этой болезни.

Только проявления остеопороза, изменения внешности: матронизм, широкие красные стрии на коже живота, плечевом поясе, перераспределение подкожной жировой клетчатки, несомненно, патогномоничны для БИК, также как и для всех случаев гиперкортицизма АКТГ зависимой и независимой формы.

Перед тем как установить диагноз гиперкортицизма необходимо исключить экзогенный прием глюкокортикоидов по поводу различных заболеваний, которые могут вводиться внутрь, парентерально, местно в виде мазей и путем ингаляций.

Наиболее характерны для медикаментозного синдрома Кушинга низкие уровни кортизола и АКТГ на фоне клинических проявлений гиперкортицизма.

Исключительно важным в диагностике болезни при наличии клинических проявлений гиперкортицизма является доказательство увеличения продукции кортизола надпочечниками. Для этих целей используется определение содержания свободного кортизола в суточной моче и слюне, повышение этих показателей является надежным доказательством гиперкортицизма. Уровень кортизола в плазме крови, определенный утром (8–9 ч) и вечером (22–23 ч) отражает секрецию кортизола надпочечниками; особенно информативным является повышение содержания кортизола в вечерние часы, в то время как отсутствие повышения кортизола в утренние часы не всегда имеет диагностическую ценность. Это связано с тем,

что большая часть кортизола в крови связана со специфическим транспортным белком — транскортином, и степень связывания может влиять на концентрацию общего кортизола в крови.

Для определения биологически активного свободного кортизола последние 20 лет стали использовать метод определения свободного кортизола, экскретируемого с мочой, что отражает суточную продукцию кортизола корой надпочечников. Поэтому «золотым стандартом» в оценке глюкокортикоидной функции в настоящее время является содержание свободного кортизола в суточной моче.

Альтернативной биологической жидкостью, где кортизол находится в свободном состоянии, является слюна. С появлением более совершенных методов иммуноанализа резко возросло число гормональных лабораторий, использующих преимущество легкодоступного, неинвазивного, оперативного метода определения кортизола и других стероидов в слюне. В настоящее время метод определения свободного кортизола в слюне рутинно используется в странах Европы и США в комбинации с измерением общего кортизола в крови и свободной формы гормона в моче в качестве маркера в оценке глюкокортикоидной функции, равно как и в оценке функциональной целостности гипоталамо-гипофизарной системы. Определение свободного кортизола в слюне является наиболее оптимальным, позволяя у каждого пациента собрать материал в любых заданных временных интервалах, не подвергая его стрессу. Однако у нас в стране в силу разных причин он пока не нашел широкого применения.

В лаборатории гормонального анализа (зав. проф. Н.П. Гончаров) ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ для определения свободного кортизола в слюне была выбрана технология иммуноанализа, основанная на принципе усиления люминесцентного сигнала с использованием в качестве меченых компонентов комбинации пероксидазы хрена и люминола, которая обеспечивает высокую аналитическую и функциональную чувствительность метода.

Для доказательства гиперкортицизма применяется малый тест с дексаметазоном, кото-

рый проводится в двух видах: ночной — введение 1 мг дексаметазона в 23–24 ч с определением уровней кортизола и АКТГ утром; или стандартный двухдневный тест с определением уровня свободного кортизола в суточной моче (2 мг препарата в сутки). Положительной проба считается при снижении уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л, в моче — на 60% и более по сравнению с исходными показателями. Определение АКТГ во время проведения теста увеличивает надежность получаемых результатов. Данный тест основан на определении чувствительности изменения секреции АКТГ и кортизола в ответ на малые дозы дексаметазона.

При БИК и гиперкортицизме любой этиологии в условиях повышенной секреции кортизола при назначении малых доз дексаметазона не происходит торможения гипоталамо-гипофизарной оси, как у здоровых, и проба будет отрицательной (снижения продукции кортизола не будет отмечено).

Таким образом, достоверными доказательствами гиперкортицизма любой этиологии, в том числе и БИК, является повышение экскреции кортизола в суточной моче, гиперкортицизм, особенно в ночное время, увеличение уровня свободного кортизола в слюне также ночью, отрицательная малая проба с дексаметазоном.

Важным для диагностики и дифференциального диагноза является определение АКТГ. Данные секреции АКТГ дают ключ к разграничению АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой формы гиперкортицизма. Для БИК характерно повышение секреции АКТГ в пределах от 80 до 150 пг/мл, в то время как при АКТГ-эктопическом синдроме эти значения выше 200 пг/мл. Причем для БИК диагностической ценностью является уровень АКТГ в плазме в ночные часы. Напротив, АКТГ-независимая форма гиперкортицизма характеризуется снижением уровня АКТГ в плазме крови по сравнению с нормальными значениями в любое время суток.

Клиническая картина часто бывает сходной при болезни Иценко—Кушинга, вызванной кортикотропиномой, АКТГ-эктопическом синдроме, синдроме Кушинга, функциональном

гиперкортицизме. Основопологающим в дифференциальной диагностике этих состояний остается выявление повышенной продукции кортизола, доказательство наличия патологического гиперкортицизма.

При стертой клинической картине гиперкортицизма и незначительном повышении содержания кортизола в утренние часы (8:00–9:00) или свободного кортизола в моче болезнь Иценко—Кушинга необходимо дифференцировать с функциональным гиперкортицизмом.

У взрослых от болезни Иценко—Кушинга надо дифференцировать алиментарное ожирение и симптомокомплекс, сопровождающийся ожирением, стриями, повышением АД, нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом, гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью и гиперлипидемией (метаболический синдром).

У больных функциональным гиперкортицизмом полосы растяжения (стрии) чаще тонкие, розового цвета, кожа не истончена, отсутствует атрофия мышц и перераспределение подкожной жировой клетчатки.

Болезнь Иценко—Кушинга у детей и подростков надо дифференцировать с ожирением пубертатного периода. Клиническая картина при осмотре может напоминать таковую при гиперкортицизме (ожирение, умеренная гипертензия, стрии и т.д.). Однако для пациентов с ожирением пубертатного периода в отличие от больных БИК характерна высокорослость, отсутствие атрофии мускулатуры, остеопороза, ускорения полового развития и окостенения скелета.

При функциональном гиперкортицизме может наблюдаться небольшое повышение секреции свободного кортизола в моче, крови и слюне в утреннее время (8.00–9.00), поэтому ключевыми маркерами его исключения при невыраженной клинической симптоматике является определение ритма секреции кортизола в крови и слюне, повторное исследование свободного кортизола в моче и проведение малой пробы с дексаметазоном.

Наиболее достоверным доказательством исключения или подтверждения патологического гиперкортицизма служит определение ритма

секреции кортизола, т.е. определение этого маркера в ночные часы, когда у здоровых лиц эти показатели минимальны.

Так, при функциональном гиперкортицизме ритм кортизола в крови и слюне не нарушен, в отличие от БИК, где он извращен, а уровень кортизола в крови и слюне повышен как утром (8:00–9:00), так и вечером (23:00–24:00) по сравнению с нормой.

Для доказательства БИК и исключения функционального гиперкортицизма важным диагностическим критерием является также результат малой пробы с дексаметазоном, основанной на способности дексаметазона подавлять активность гипофиза. В настоящее время существуют четкие рекомендации по интерпретации результатов малой пробы с дексаметазоном, которые подробно описаны выше. Так, по литературным данным и данным, полученным в ЭНЦ, независимо от вариантов проведения малой пробы с дексаметазоном у здоровых людей это приводит к снижению продукции кортизола ниже 50 нмоль/л (или 1,8 мг%).

При БИК такого снижения уровня кортизола при приеме 1 мг дексаметазона не происходит, что указывает на наличие патологического гиперкортицизма.

При функциональном гиперкортицизме после приема 1 мг дексаметазона уровень кортизола независимо от метода его определения (в моче, крови или слюне) снижается на 60% и более от исходного уровня (проба положительная), что указывает на отсутствие у них БИК или других форм патологического гиперкортицизма (синдром Кушинга, АКТГ-эктопический синдром).

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма, таких как БИК и АКТГ-эктопический синдром, представляет наибольшие затруднения в клинической практике, так как клинические проявления малоотличимы.

Тем не менее для АКТГ-эктопического синдрома в клинической картине характерна более выраженная гиперпигментация кожи и слизистых, мышечная слабость (миопатия), гипокалиемический алкалоз и в ряде случаев снижение массы тела при наличии перераспре-

деления подкожной жировой клетчатки, характерного для БИК.

Для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется большой тест с дексаметазоном, а также проба со стимуляцией десмопрессином или кортиколиберином. Данные функциональных проб основаны на том, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (подавление в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение десмопрессина или кортиколиберина), в то время как эктопическая опухоль, так же как и кортикостероидпродуцирующие опухоли надпочечников, не обладают такими свойствами. Точность данных тестов ограничена тем, что иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию десмопрессином или кортиколиберином. Также в 10–30% случаев АКТГ-эктопические опухоли остаются чувствительными к подавляющему влиянию глюкокортикоидов и стимулируются кортиколиберином.

Большая дексаметазонова проба может проводиться в двух вариантах: классическая большая проба Лиддла (прием 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 сут) с исследованием концентрации свободного кортизола суточной мочи исходно и на второй день приема дексаметазона; ночная большая дексаметазонова проба (кортизол плазмы исходно в 8:00, прием 8 мг дексаметазона в 23:00, контроль кортизола плазмы в 8:00 на следующие сутки). Данные двух многоцентровых исследований показали, что чувствительность и специфичность при использовании того или иного варианта пробы оказалась сопоставимой и составила соответственно 81–86 и 67–69% при использовании стандартного критерия — подавление концентрации свободного кортизола суточной мочи либо кортизола плазмы на 60% и более.

Использование большой дексаметазоновой пробы широко распространено несмотря на невысокую чувствительность и специфичность

данного теста. При ее проведении не стоит забывать, что прием глюкокортикоидов в больших дозах дополнительно к собственной избыточной продукции кортизола может приводить к временному ухудшению течения артериальной гипертензии, подъему цифр гликемии, утяжелению психических расстройств. Поэтому имеются противопоказания проведения этой пробы у пациентов с тяжелыми некомпенсированными артериальной гипертонией, стероидным диабетом и депрессией.

Для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопического синдрома большая проба с дексаметазоном, рассчитанная на подавление секреции АКТГ, дополняется стимуляционным тестом с десмопрессином. Проведение его возможно в двух вариантах: так называемый периферический тест или путем введения препарата в нижний каменистый синус.

Периферический тест с десмопрессином. Десмопрессин (синтетический, длительно действующий аналог, отличающийся отсутствием V_1 -прессорного эффекта) стимулирует выброс АКТГ кортикотропиномой путем стимуляции V_3 (или V_{1b}) рецепторов кортикотрофов. Необходимо соблюдать следующие условия для проведения теста — голод с вечера, утром пациенту устанавливается внутренний катетер, до и во время теста пациент находится в горизонтальном положении. Через катетер вводится 1 мкг/кг десмопрессина. Показатели АКТГ плазмы и кортизола определяют за 15 мин до введения, непосредственно перед введением, а затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения.

При интерпретации результатов следует учитывать, что повышение пикового уровня АКТГ по отношению к базальному более чем на 50% и повышение пикового уровня кортизола по отношению к базальному более чем на 20% свидетельствует о БИК. Данный критерий имеет 86% чувствительность и 95% специфичность.

Отсутствие повышенного уровня кортизола и АКТГ при проведении теста свидетельствуют в большинстве случаев об АКТГ-эктопической опухоли или первичном поражении надпочечников.

Стимуляцию можно также проводить в ходе селективного забора крови из нижних каменистых синусов. Среди всех возможных методов дифференциальной диагностики между БИК и АКТГ-эктопическим синдромом селективный забор крови из нижнего височного синуса считается наиболее точным.

Систематический анализ данных 21 исследования, включавший в общей сложности 569 пациентов, показал, что метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложноположительных результатов) в дифференциальной диагностике БИК и АКТГ-эктопии.

Данную процедуру проводят путем катетеризации правого и левого каменистого синуса через бедренную артерию и измерения концентрации АКТГ в каждом из синусов и на периферии за 5 мин до, во время и на 3, 5, 10-й минутах после введения десмопрессина в дозе 1 мкг/кг. У больных БИК градиент концентрации АКТГ центр/периферия больше 2, а при АКТГ-эктопическом синдроме меньше 2. После стимуляции это отношение у больных БИК возрастает более 3, а при АКТГ-эктопическом синдроме не превышает 2. Помимо дифференциальной диагностики различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма, в некоторых случаях забор крови из каменистых синусов может дать информацию о расположении аденомы у пациентов с БИК без визуализации на МРТ. Максимальный градиент между правым и левым синусом $> 1,4$ до или после стимуляции свидетельствует о стороне поражения, а градиент $< 1,4$ указывает на срединное расположение опухоли с точностью 70%.

Клиническая картина при синдроме Кушинга и АКТГ-эктопическом синдроме практически полностью идентична таковой при болезни Иценко—Кушинга. Течение заболевания при БИК чаще торпидное, а для синдрома Кушинга и АКТГ-эктопического синдрома более характерно быстрое, прогрессирующее течение заболевания. Пациента с опухолью надпочечника (синдромом Кушинга), помимо известной симптоматики гиперкортицизма, могут беспокоить выраженная слабость (гипокалиемический ал-

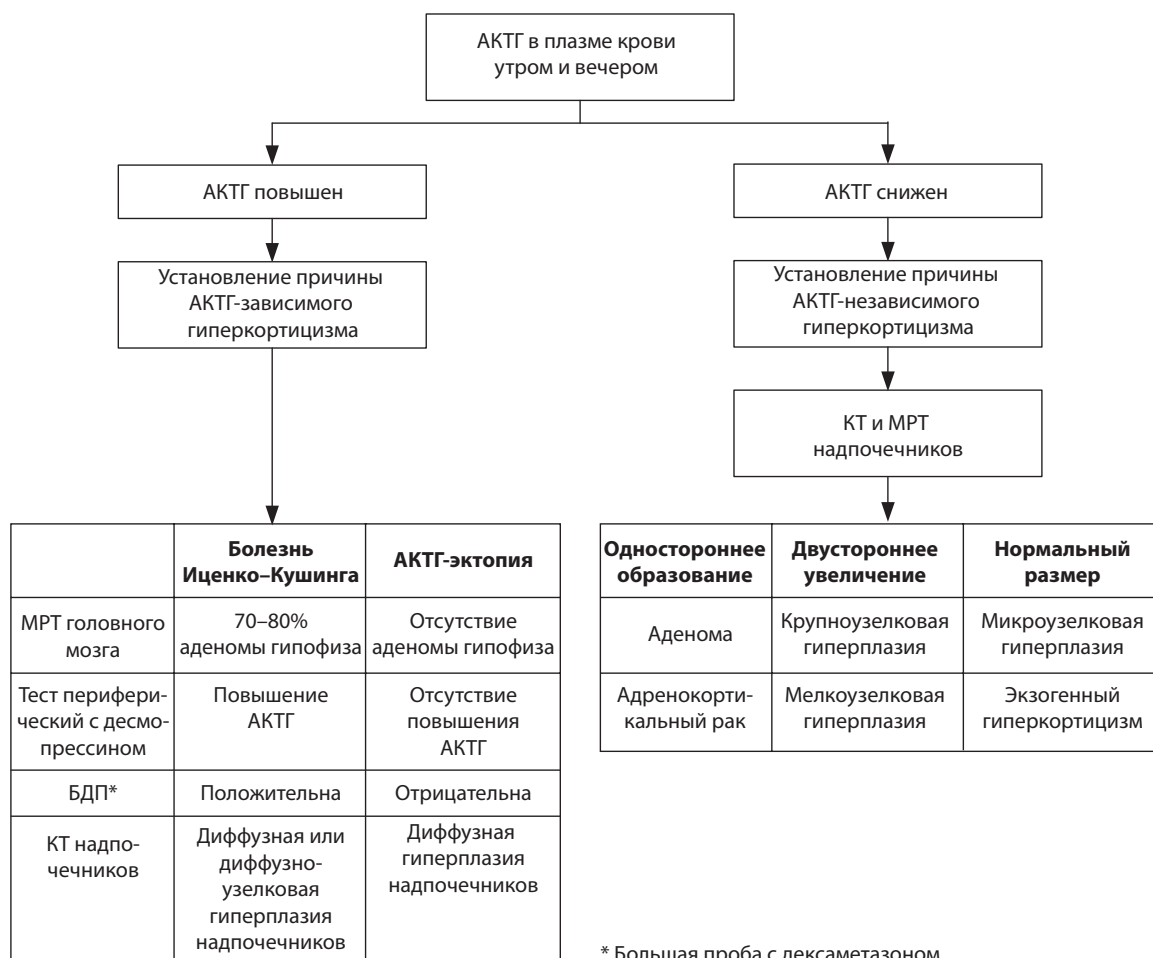
калоз и миопатия), боль в поясничной области, животе. Нередко опухоль может достигать таких размеров, что ее можно легко пропальпировать.

У пациентов с инциденталомой надпочечника могут проявляться отдельные клинические черты гиперкортицизма без развернутой клинической картины заболевания (ожирение, артериальная гипертензия, нарушение репродуктивной системы). В последнее время это состояние принято называть субклиническим синдромом Кушинга (пре-Кушинг-синдромом). При этих условиях характерно снижение уровня АКТГ на фоне повышения кортизола и отрицательные малая и большая пробы с дексаметазоном.

При синдроме Кушинга, обусловленном опухолью, которая продуцирует избыточное количество кортизола, и при микро- или макроузелковой гиперплазии надпочечников утренний (8:00–9:00) и вечерний (23:00–24:00) уровень АКТГ снижен и может быть менее 10–12 пг/мл при одновременном повышении кортизола в крови, слюне, суточной моче.

На рис. 2.9 представлен алгоритм дифференциального диагноза эндогенного гиперкортицизма.

Топическая диагностика эндогенного гиперкортицизма. Основным методом топической диагностики при БИК можно считать МРТ и/или КТ головного мозга и надпочечников. Обнаружение кортикотропиномы представляет слож-



* Большая проба с дексаметазоном

Рис. 2.9. Алгоритм дифференциального диагноза эндогенного гиперкортицизма

ную задачу из-за небольших размеров (от 2,0 до 10 мм) этого образования (рис. 2.10, 2.11).

К прямым и косвенным признакам аденомы гипофиза по данным МРТ или КТ относятся повышение интенсивности сигнала от ткани опухоли, смещение воронки в сторону, проти-

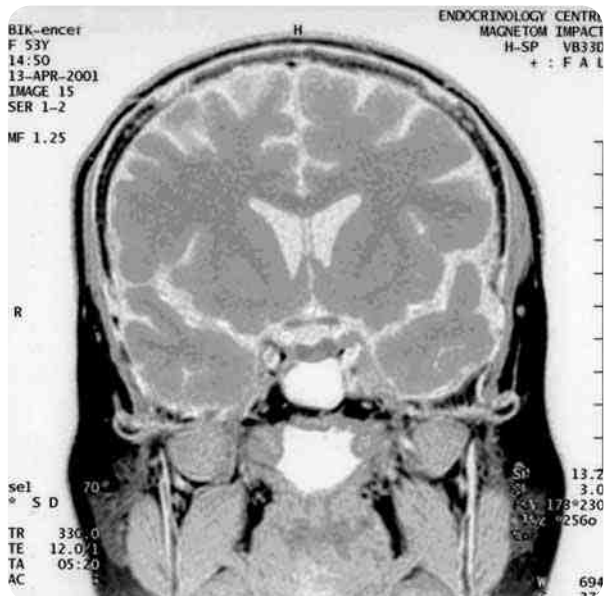


Рис. 2.10. МРТ: микроаденома (< 10 мм)

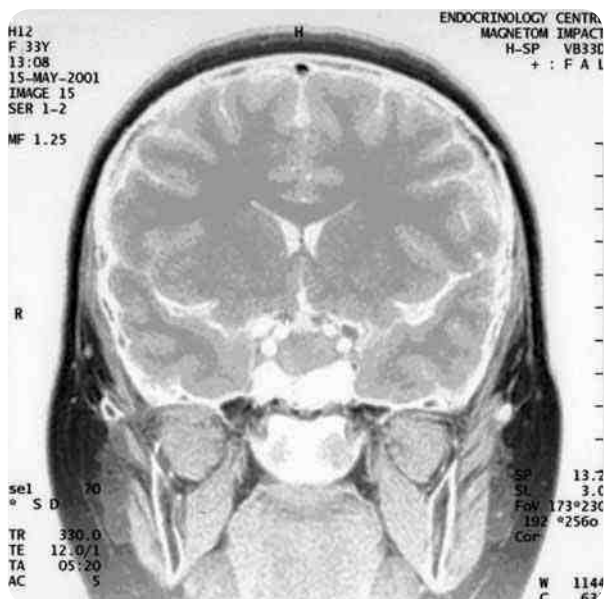


Рис. 2.11. МРТ: эндоселлярная макроаденома (> 10 мм)

воположную локализации аденомы, асимметрию гипофиза, выбухание вверх его контура, замедление накопления тканью гипофиза контрастного вещества. Эти признаки определяют локализацию опухоли, ее распространение за пределы турецкого седла и степень вовлечения окружающих структур.

У пациентов с БИК в 80–85% случаев обнаруживают микроаденому (до 10 мм в диаметре) (см. рис. 2.10) и только у 10–15% из них визуализируется макроаденома (см. рис. 2.11).

В небольшом количестве случаев обнаруживается не аденома, а гиперплазия кортикотрофов, которая может быть диффузной или узелковой и на МРТ представляет собой неоднородность гипофиза без увеличения его объема.

Изменения надпочечников при БИК, выявляемые с помощью КТ или МРТ, включают увеличение их линейных размеров (утолщение ножек и длины) у 60–70% пациентов, наличие узелков (1–3 мм) в одном или двух надпочечниках, неровность размеров, фестончатость контуров надпочечников без четкой визуализации узлов, повышение плотности железы более 20Н (рис. 2.12, 2.13). Отсутствие изменений структуры и размеров надпочечников встречается у 15–20% больных БИК.

Ультразвуковое исследование надпочечников выявляет диффузную или диффузно-узловую гиперплазию, по сравнению с КТ обладает меньшей разрешающей способностью.

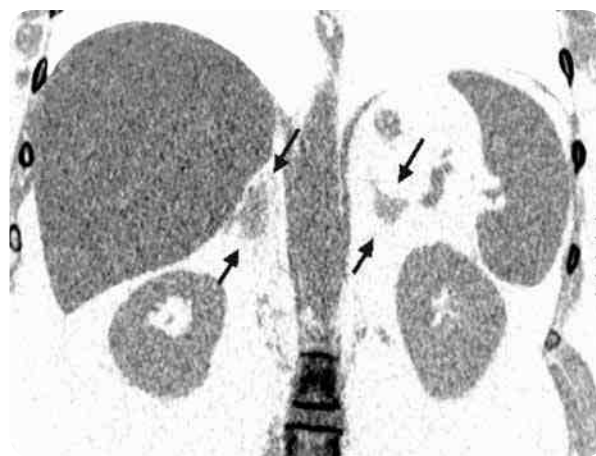


Рис. 2.12. Мультиспиральная КТ: двусторонняя узелковая гиперплазия надпочечников при БИК



Рис. 2.13. Мультиспиральная КТ: гиперплазия надпочечников с аденоматозом слева при БИК

Лечение. В настоящее время к основным патогенетическим методам лечения следует отнести нейрохирургическую аденомэктомию и различные виды лучевой радиотерапии.

Медикаментозная терапия и симптоматическое лечение являются дополнительными к основным методам лечения БИК.

Долгое время лечение БИК было направлено на подавление секреции глюкокортикоидов, путем одно- или двусторонней адреналэктомии, после чего развивалась хроническая надпочечниковая недостаточность.

Лучевая гамма-терапия, проводимая до начала 1980-х годов, считалась патогенетическим методом лечения, однако приводила к стойкому терапевтическому эффекту лишь у 66% больных и сопровождалась такими серьезными осложнениями, как лучевой некроз головного мозга, лучевое повреждение хиазмы и зрительных нервов, пангипопитуитаризм и т.д.

Научно-технический прогресс, к которому можно отнести появление нового поколения магнитно-резонансных компьютерных томографов, позволил выявлять опухоли гипофиза малых размеров, в связи с чем существенно расширились возможности успешного лечения БИК.

Нейрохирургическая аденомэктомия. Появление и стремительное развитие трансфеноидальной техники аденомэктомии открыло новую эру в лечении БИК. При наличии аде-

номы гипофиза на МРТ или КТ предпочтение отдается трансфеноидальной аденомэктомии. На сегодняшний день этот вид лечения БИК считается патогенетическим, самостоятельным, достаточно безопасным и эффективным. Большинство авторов показывают, что быстрая и стойкая ремиссия заболевания после микрохирургической аденомэктомии при БИК наступает в 80–89% случаев. Этот метод практически не имеет противопоказаний, кроме выраженного супраселлярного роста опухоли с прорастанием в третий и боковые желудочки мозга (что бывает редко при БИК) и крайне тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, имеющих плохой прогноз. Аденомэктомия сопровождается минимальным количеством серьезных осложнений (около 3–5%) и низкой послеоперационной (0–1%) летальностью. Из осложнений встречаются воспалительные процессы в придаточных пазухах носа, несахарный диабет, которые купируются в течение короткого времени после назначения патогенетической терапии. Более серьезные осложнения в виде назальной ликвореи и менингита встречаются редко и чаще связаны с характером роста макрокортикотропиномы. Риск развития пангипопитуитаризма после первичного удаления кортикотропиномы минимален и даже после повторных операций составляет от 0 до 1%. Главным преимуществом оперативного вмешательства по сравнению с лучевой терапией является быстрое наступление ремиссии заболевания (через 6 мес.) в случае радикально проведенной операции (рис. 2.14).

За рубежом трансфеноидальная аденомэктомия при БИК была внедрена в 1980-е годы, а в России впервые нейрохирургическое лечение БИК стало применяться с начала 1990-х годов в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (канд. мед. наук Ю.К. Трунин). В последующие годы трансфеноидальная аденомэктомия в связи с открытием нейрохирургического отделения стала проводиться в ЭНЦ (д-р мед. наук А.Ю. Григорьев).

Оценка ранней эффективности и отдаленных результатов трансфеноидальной аденомэктомии была проведена нами у 99 пациентов с БИК. Это послужило основанием выработки

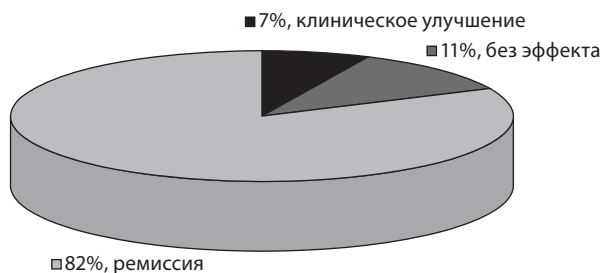


Рис. 2.14. Клиническая эффективность аденомэктомии при болезни Иценко—Кушинга через 6 мес.

оптимальных показаний и противопоказаний для оперативного лечения.

По мнению большинства исследователей, результаты трансфеноидальной аденомэктомии во многом зависят от тщательного предоперационного обследования больного и четкого дифференциального диагноза между БИК и другими формами гиперкортицизма, а также от размеров и топографического расположения опухоли.

Все пациенты перед операцией были первично обследованы в целях оценки степени активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы до и в различные сроки после оперативного лечения.

У всех пациентов до операции с помощью МРТ или КТ была диагностирована опухоль гипофиза, что послужило показанием к аденомэктомии, при этом 75% всех выявленных кортикотропином были микроаденомами, располагались эндоселлярно, и размеры их не превышали 1 см; 25% — макроаденомами, которые имели эндосупраселлярную локализацию с пара- и инфраселлярным распространением. Зависимости размеров опухоли гипофиза от длительности заболевания, выраженности гиперкортицизма и степени тяжести заболевания получено не было. Таким образом, показанием к аденомэктомии, по результатам большинства авторов и данным ЭНЦ, должна являться четко локализованная на МРТ или КТ опухоль гипофиза.

В ЭНЦ операция производится под эндотрахеальным наркозом, в положении больного полусидя, которое обеспечивает снижение центрального венозного давления и тем самым

уменьшает кровотоочивость тканей в носовом канале. Для удаления аденомы гипофиза используется эндоназальный трансфеноидальный доступ по Грифицу в модификации Ю.К. Трунина. Особенности доступа состоят в следующем: пересечение носовой перегородки осуществляется в задних ее отделах, отступая от передней стенки клиновидной пазухи на 10–15 мм, с предварительным рассечением слизистой оболочки. После отсепарирования слизистой производится резекция носовой перегородки и трепанация передней стенки основной пазухи. Слизистая, выстилающая основную пазуху, удаляется, после чего производится трепанация дна и передней стенки турецкого седла. Турецкое седло вскрывается широко: по сторонам — до края обоих пещеристых синусов, сверху — до места соединения диафрагмы турецкого седла с бугорком седла, книзу — до горизонтальной площадки основания турецкого седла. После этого проводится пункция полости турецкого седла. При этом уточняются анатомические ориентиры и удаляется кистозная часть опухоли. Твердая мозговая оболочка вскрывается крестообразным разрезом, после чего с помощью микрохирургических ложек и отсоса производится удаление опухоли. После ее удаления на экране электронно-оптического преобразователя наблюдается отчетливое просветление на месте опухоли. Заключительный этап операции — поэтапная тампонада полости седла гемостатической губкой. Затем проводится пластика турецкого седла костным фрагментом носовой перегородки.

Трансфеноидальная аденомэктомия чаще всего хорошо переносится даже при среднетяжелой форме заболевания. Послеоперационная летальность составляет 0–1%, а количество осложнений 2–15%. При этом было показано, что количество осложнений и летальных исходов больше всего зависит от опыта оперирующих хирургов.

По данным зарубежных авторов, наиболее частыми осложнениями после операции являются назальная ликворея, послеоперационный менингит, изолированные (гайморит, фронтит) или распространенные воспалительные процессы в придаточных пазухах (пансинусит 0–8%),

перфорация носовой перегородки (0–7%), сосудистые нарушения (0–1,4%), несахарный диабет в раннем послеоперационном периоде (0–12%). Более серьезные осложнения встречаются при удалении кортикотропином крайне редко и в основном возникают при удалении макроаденом с выраженной инвазией в окружающие структуры.

Преходящий гипокортицизм, который развивается примерно у 30–40% пациентов после операции, является хорошим прогностическим признаком радикально проведенного нейрохирургического вмешательства. Дозы заместительной гормональной терапии подбираются индивидуально, а длительность обычно варьирует от 6 до 12 мес. В нашем исследовании послеоперационные осложнения встречались у 12% пациентов. Чаще всего это был транзиторный несахарный диабет в раннем послеоперационном периоде, который не требовал длительного лечения. В единичных случаях отмечались назальная ликворея и воспалительные процессы в придаточных пазухах (гайморит).

Анализ данных показал, что уже через 7–10 дней у подавляющего большинства больных после успешно проведенной операции отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение аппетита, головных болей и некоторый регресс основных симптомов гиперкортицизма: снижение АД, побледнение стрий, снижение массы тела, а также снижение уровня АКТГ и кортизола в плазме крови и экскреции кортизола в суточной моче.

Развитие в первые дни после операции клинической и гормональной картины гипокортицизма служит хорошим прогностическим признаком радикально проведенной операции, но окончательная оценка эффективности аденомэктомии должна проводиться не раньше чем через 6 мес. после операции.

По нашим данным, в первые дни после операции клиническая и гормональная картина гипокортицизма, которая требовала назначения заместительной гормональной терапии, развилась у 45% пациентов.

Через 6 мес. после проведенной операции у 81 из 99 пациентов (82%) была отмечена клинико-гормональная ремиссия заболевания.

У 7% пациентов ремиссии заболевания отмечено не было, но у них наблюдалось клиническое улучшение состояния, которое сопровождалось достоверным снижением уровня кортизола в плазме крови и суточной моче по сравнению с их уровнями до операции. Их состояние было расценено как «клиническое улучшение».

У 11% больных нейрохирургическая операция оказалась неэффективной. У этих пациентов не было отмечено снижения уровня кортизола и АКТГ по сравнению с их уровнем до операции. Этим пациентам в связи с отсутствием эффекта от операции были назначены другие методы лечения (блокаторы стероидогенеза, радиотерапия, адреналэктомия).

Все пациенты с БИК после аденомэктомии нуждаются в ежегодном мониторинговании, так как кортикотропиномы имеют склонность к рецидивированию.

Известно, что при активной фазе заболевания у пациентов с БИК снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам (дексаметазону).

До операции у всех больных снижение содержания в плазме крови кортизола после приема 1 мг дексаметазона не наблюдалось.

После успешно проведенной операции наряду с регрессом основных симптомов заболевания были восстановлены и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые взаимодействия. У всех больных, находившихся в ремиссии заболевания, исходный уровень кортизола был в пределах нормы, а результаты теста были, как у здоровых лиц (отмечалось снижение уровня кортизола более чем на 60% от исходного уровня). При отсутствии ремиссии заболевания тест был отрицательный. Мы рекомендуем использовать малый тест с дексаметазоном после удаления опухоли у пациентов с БИК в целях прогнозирования или выявления раннего рецидива заболевания.

Через год после операции у всех 82% больных сохранялась клинико-гормональная ремиссия заболевания. Таким образом, наши данные аналогичны результатам, опубликованным в литературе (80–85%), по анализу эффективности аденомэктомии у больных БИК через год после операции.

Радиохирургия. Радиохирургия может осуществляться облучением аденомы узкими пучками ускоренных частиц — протонами, мегавольтным тормозным излучением медицинских ускорителей, гамма-излучением на установке гамма-нож, которые являются перспективными видами нейрохирургического лечения с результатом эффективности до 80%.

Метод многопольно-конвергентного облучения гипофиза протонным пучком с бипланарной ротацией головы (протонотерапия) используется в ЭНЦ для лечения гормонально-активных опухолей гипофиза более 25 лет*.

Протонотерапия использует энергию протонов, генерируемых в больших ядерных ускорителях, исходно созданных для исследовательских целей в области ядерной физики. На синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики (ГНЦ РФ — ИТЭФ, Москва) были созданы системы формирования и измерения узких пучков протонов с энергией 200 МэВ, изготовлены и установлены специальные стереотаксические аппараты, позволяющие проводить прицельное облучение внутричерепных мишеней у животных и человека узким пучком протонов. Тогда же была разработана методика подвижного многопольного конвергентного облучения гипофиза у больных гормонально зависимыми опухолями узким пучком протонов «напролет».

Протонотерапия осуществляется по следующей методике: облучение проводится дискретно в положении пациента на спине с 25 полей в левой височной области способом «напролет» (энергия пучка 200 МэВ) с включением всего объема турецкого седла в 50% изодозу. Голова больного фиксируется в специальном головодержателе-маске, который изготавливается из особой пластмассы индивидуально для каждого пациента. Правильность расположения поля облучения по отношению к аденоме и гипофизу документируется контрольными рентгенограм-

мами со «следом» пучка, проводимыми перед облучением, в процессе его и по завершении. Во время облучения врач контролирует состояние пациента, операторы дистанционно наблюдают за пучком.

Как правило, всю дозу (50–70 Гр) пациент получает за один сеанс; доза зависит от объема облучения, активности заболевания, предполагаемого гистологического строения опухоли, предшествующего лечения, возраста, данных о наличии или отсутствии микроаденомы по результатам МРТ головного мозга.

Анализ зависимости клинического эффекта от применяемых доз облучения позволил заключить, что поглощенная доза излучения при БИК должна быть не менее 50 Гр в точке конвергенции. При этом сроки наступления клинической и гормональной ремиссии варьируют в достаточно широких пределах (от 3–6 мес. до 2 лет) и зависят от степени тяжести заболевания и возраста больных.

Процедура протонного облучения обычно легко переносится пациентами. При этом никогда не наблюдается местных лучевых реакций, присущих гамма-терапии (гиперемия кожи в зоне облучения, алопеция). Примерно у трети пациентов в первые сутки после облучения отмечается чувство «тяжести» в голове, реже — тошнота, головная боль. Это обусловлено локальным постлучевым отеком области турецкого седла, раздражающим твердую мозговую оболочку. Подобные состояния носят преходящий характер, легко купируются дегидратационной терапией в сочетании с анальгетиками.

В отличие от гамма-терапии, эффективность этого метода особенно высока (86%) у больных молодого возраста (10–25 лет) с легкой формой заболевания, и в таких случаях протонотерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения. При средней и среднетяжелой формах заболевания можно ее применять в комбинации с односторонней адреналэктомией, а при крайне тяжелой форме — с двусторонней адреналэктомией.

Клинически первые признаки улучшения могут наблюдаться уже через 1–1,5 мес. — примерно 60% пациентов отмечают уменьшение

* В 1984 г. за внедрение в медицину методики облучения гипофиза узким пучком протонов у больных гормонально зависимыми опухолями группа физиков и заслуженный врач РФ профессор Е.И. Марова были удостоены Государственной премии.

частоты головных болей, улучшение общего самочувствия. У женщин обычно в эти сроки восстанавливается нарушенный во время заболевания менструальный цикл, что является благоприятным прогностическим фактором. На период первых 3–6 мес. после облучения примерно у половины пациентов приходится начало снижения массы тела и/или перераспределения подкожной жировой клетчатки, сопровождающиеся побледнением стрий и нормализацией АД (рис. 2.15–2.18).

При оценке отдаленных результатов протонотерапии у пациентов с БИК, проведенной в ЭНЦ (максимальный период наблюдения — 25 лет), установлена высокая эффективность

данного метода: положительный клинический эффект через год после протонотерапии наблюдается более чем у 80% пациентов. При этом клинко-гормональная ремиссия с нормализацией уровня гормонов наступила более чем у 80% пациентов. Средний срок наступления ремиссии составляет 6–12 мес., в редких случаях для достижения нормализации клинко-гормональных данных требуется до 1,5–2 лет (см. рис. 2.15–2.18).

Основным побочным действием протонотерапии, как и при других методах лучевого воздействия, является постепенное развитие гипопитуитаризма. Это связано с дегенеративно-дистрофическими постлучевыми процессами,



Рис. 2.15. Пациентка Г. до лечения



Рис. 2.17. Пациент, 37 лет, до лечения



Рис. 2.16. Пациентка Г. через 8 мес. после проведения протонотерапии



Рис. 2.18. Он же через 1 год после протонотерапии

возникающими в ткани гипофиза с течением времени. Причем из-за медленной постлучевой инволюции гипофиза проявления данного осложнения вначале могут быть скрытыми (в частности, СТГ-недостаточность), иметь субклинический характер течения и манифестировать по прошествии 3–5 лет. Со временем доля пациентов, требующих заместительной терапии по поводу гипопитуитаризма, увеличивается.

Для оценки влияния протонного облучения гипофиза у больных болезнью Иценко—Кушинга на гормональную функцию аденогипофиза и периферических желез-мишеней исследование проводилось у 197 человек (161 женщина и 36 мужчин) в возрасте от 17 до 46 лет. Изучали содержание тропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, АКТГ, ГТГ, ТТГ, пролактина) и гормонов периферических желез (кортизола, эстрадиола, тестостерона и свободного T_4) в периферической крови до и после проведения протонотерапии в разные сроки после облучения. Длительность наблюдения составляла от 1 года до 24 лет. Полная биохимическая ремиссия основного заболевания наблюдалась у 164 человек (83,6%) в среднем через 1,5 года (0,5–3,0), из них у 90 человек менее чем через 1,5 года после протонотерапии. У 22 человек (11,2%) наблюдался рецидив заболевания в среднем через 6 лет. Ремиссия не наступала у 11 больных (5,6%), возможно, из-за небольшого срока наблюдения (до 2,5 лет).

По нашим данным, в первую очередь развивается надпочечниковая недостаточность (в среднем через 2,5 года у 29,7% пациентов), затем повышение пролактина (через 3 года — у 36,7%) и снижение гонадотропинов (через 3 года — у 47,4%), в более поздние сроки наблюдается развитие вторичного гипотиреоза (через 5 лет — 33,8%). Можно полагать, что гипогонадизм в какой-то степени обусловлен избыточным количеством пролактина, ингибирующего продукцию гонадотропинов. Постлучевая гиперпролактинемия может быть вызвана радиационными повреждениями воронки гипофиза и склерозом диафрагмы турецкого седла. Это состояние обычно компенсируется приемом небольших доз агонистов дофамина.

Сочетание гипокортицизма, гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии в разных комбинациях наблюдалось у 46,1% от всех больных, отклонение от нормы только одной функции наблюдалось у 28% больных, 4,5% пациентов имели пангипопитуитаризм, 21,6% больных не имели указанных осложнений.

Таким образом, протонотерапия является адекватным методом лечения БИК, в результате которого у 83,6% пациентов наблюдается выздоровление. Вместе с тем в разные сроки после протонотерапии у пациентов возникают нарушения гипофизарных функций в различных сочетаниях, что требует длительного наблюдения за такими больными и назначения соответствующей терапии.

Для достижения клинического улучшения и ремиссии заболевания в более короткие сроки протонотерапию сочетают с другими видами лечения, в частности с фармакотерапией. Так, опыт применения ингибиторов стероидогенеза (кетоконазол, аминоглутетимид, о.п'ДДД) в пред- и постлучевой периоды (2–3 мес. до облучения и 2–3 мес. после) свидетельствует о сокращении в ряде случаев сроков наступления клинического улучшения, что обусловлено увеличением секреции АКТГ и повышением чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к облучению.

Протонотерапия — эффективный метод лечения пациентов с БИК как с выявленной аденомой гипофиза, так и при ее отсутствии по данным МРТ с контрастом.

Известно, что у 70–80% пациентов с БИК при КТ или МРТ обнаруживается аденома передней доли гипофиза. Однако наибольшие трудности для диагностики и лечения доставляют больные, у которых при доказанном центральном происхождении БИК на МРТ выявляются лишь косвенные признаки аденомы гипофиза в виде диффузной неоднородности структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков аденомы (20–30% случаев).

Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. Как правило, отсутствие признаков аденомы на МРТ при БИК расценивается как показание

для тотальной или субтотальной гипопитуитаризма, заведомо ведущей к развитию гипопитуитаризма — полного или частичного, но при этом не всегда приводящей к ремиссии БИК.

До назначения протонотерапии пациентам без явных признаков аденомы гипофиза по данным МРТ необходимо проводить расширенный диагностический поиск для исключения АКТГ-эктопического синдрома (МР-исследование головного мозга с контрастным усилением, а кроме традиционной большой дексаметазоновой пробы необходимо провести пробу с десмопрессином).

Через год после протонотерапии у пациентов из группы с выявленной аденомой гипофиза было отмечено достоверное уменьшение объема гипофиза ($p = 0,001$). В дальнейшем наблюдалось постепенное уплощение гипофиза, уменьшение объема железы с формированием «пустого» турецкого седла, которое обычно является исходом протонотерапии. Средние сроки формирования вторичного «пустого» турецкого седла — до 3,5 лет.

Таким образом, современные методы лечения, к которым можно отнести нейрохирургическую операцию и радиохимию (в том числе протонотерапию) приводят к полному выздоровлению в 85% случаев при своевременной диагностике.

Медикаментозная терапия болезни Иценко—Кушинга. В настоящее время нет эффективных фармакологических препаратов, способных привести к ремиссии БИК, поскольку все они обладают весьма существенным недостатком: при их отмене вновь быстро возвращаются все симптомы БИК, а значения кортизола и АКТГ не достигают исходного уровня. В связи с этим медикаментозная терапия как самостоятельный метод лечения БИК не применяется. Фармакологические средства при БИК используются в качестве вспомогательной терапии в сочетании с хирургическими и лучевыми методами лечения или при наличии противопоказаний к хирургическому и радиохимию лечению.

В зависимости от механизма действия выделяют следующие группы препаратов для ле-

чения БИК: нейромодуляторы (ципрогептадин (перитол), вальпроат натрия) снижают образование АКТГ аденомой гипофиза; аналоги гипоталамических гормонов (агонисты дофамина, аналоги соматостатина) уменьшают образование АКТГ аденомой гипофиза; ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглутетимид, митотан, метирапон) — снижают уровень кортизола либо за счет прямого ферментного ингибирования синтеза кортизола надпочечниками или подавления адреналитической активности; антагонисты глюкокортикоидов (мифепристон — RU-486) блокируют действие кортизола на уровне рецепторов.

Точный механизм действия нейромодуляторов до конца пока неясен: вероятнее всего, снижение секреции АКТГ происходит за счет воздействия на гипоталамо-гипофизарную ось. Однако, несмотря на центральные механизмы действия, нейромодуляторы обладают низкой эффективностью при БИК: по данным различных авторов, лишь у 40–50% пациентов наблюдается временный положительный эффект в виде снижения уровня АКТГ и кортизола в плазме.

Перспективным медикаментозным методом лечения при БИК может стать применение аналогов соматостатина, имеющих сродство к рецепторам соматостатина 1-, 2-, 3- и 5-го субтипов. В настоящее время проводятся клинические исследования в этом направлении.

Применение препаратов последней группы — антагонистов глюкокортикоидов — в настоящее время находится на стадии клинических испытаний и предполагается, что наилучший их эффект может быть достигнут в лечении АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Данные об использовании этих препаратов в лечении БИК единичны.

Таким образом, на сегодняшний день препаратами выбора для медикаментозного лечения БИК являются ингибиторы стероидогенеза.

К е т о к о н а з о л (низорал) активно вовлекается в процессы стероидогенеза и быстро подавляет секрецию кортизола, ингибируя P45011 β и снижая синтез холестерина. Предпочтение и в нашей стране, и за рубежом отдается кетоконазолу.

Аминоглутетимид (мамомит, ориметен, элиптен) ингибирует синтез всех предшественников кортизола и других стероидов, блокируя конверсию холестерина в прегненолон. Это приводит к снижению всех конечных продуктов стероидогенеза (кортизола, половых стероидов, минералокортикоидов), что, в свою очередь, ведет к дополнительной стимуляции АКТГ-секретирующей аденомы. Этим, вероятно, объясняется невысокая эффективность данного препарата в отношении БИК, что предполагает комбинирование аминоглутетимида с другими видами лечения.

о, п' Д Д Д (митотан, хлодитан) является адренолитическим препаратом: он вызывает токсическое повреждение митохондрий клеток коры надпочечников, что приводит к дегенерации и атрофии их секреторных элементов. Несмотря на хорошие результаты в лечении БИК применение хлодитана в России ограничено: во-первых, из-за выраженных побочных эффектов в виде рвоты, депрессии и т.д., а во-вторых, данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Необходимо знать, что передозировка препаратов, блокирующих биосинтез стероидов в надпочечниках, может приводить к развитию надпочечниковой недостаточности.

Кроме этого, при болезни Иценко—Кушинга применяют симптоматическую терапию для снижения выраженности симптомов гиперкортицизма. К ней прежде всего относится лечение артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — и-АПФ, β-адреноблокаторы в сочетании с калийсберегающими диуретиками), стероидной кардиопатии и гипокалиемии, стероидного диабета, иммунодефицитного состояния.

Под патогенетическим видом лечения стероидного остеопороза подразумевается в первую очередь достижение клинической ремиссии заболевания и нормализация продукции кортизола надпочечниками. При этих условиях достигается снижение потери костной массы и уменьшается риск переломов. Однако восстановительный процесс при стероидном остеопорозе протекает медленно, от года до несколь-

ких лет. Кроме того, скорость этого процесса зависит от исходной степени потери костной массы и возраста пациента. Чем больше потеря и возраст или состояние пубертата, тем труднее получить положительные результаты восстановления костной массы. В этих условиях требуется дополнительное лечение стероидного остеопороза, направленное на подавление резорбции и стимуляцию костеобразования, повышение всасывания солей кальция в ЖКТ и регуляцию реабсорбции кальция в канальцах почки.

Препаратами первой линии лечения стероидного остеопороза являются бисфосфонаты и кальцитонин, которые тормозят резорбцию костной ткани. Из бисфосфонатов в настоящее время в клинической практике наиболее распространены для перорального приема алендронат (фосамакс, фосаванс), ибандронат (бонвива) и для внутривенного приема ибандронат (бонвива), золендронат (акласта, Резокластин ФС). Внутривенная форма препаратов может иметь преимущество у пациентов с поражением ЖКТ.

Кальцитонин (миакальцик, Вепрена), наряду с торможением костной резорбции, обладает выраженным анальгетическим действием, применяется в двух лекарственных формах: ампулы по 100 ЕД для подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций и флаконы в виде назального спрея по 200 ЕД 1 доза, во флаконе — 16 доз. Кальцитонин может применяться 100 ЕД (в/м, п/к) или 200 ЕД (интраназально на ночь) как по схеме непрерывного лечения ежедневно, так и прерывистыми курсами (через день) в течение 2–3 мес. с 2–3-месячными перерывами. При резко выраженном болевом синдроме лечение следует начинать со 100 ЕД ежедневно внутримышечно 7–10 дней, затем по 100 ЕД через день. Курсы длительностью 2–3 мес. следует проводить 3 раза в год.

При стероидном остеопорозе применяют препараты с многоплановым действием. Это анаболические стероиды и препараты витамина D. Анаболические стероиды уменьшают костную резорбцию и индуцируют положительный кальциевый баланс благодаря увеличению

абсорбции кальция из кишечника и реабсорбции кальция почками. Кроме того, они стимулируют активность остеобластов, увеличивают мышечную массу. Препараты этой группы имеют большое значение в комплексной терапии стероидного остеопороза. Они назначаются в основном парентерально, прерывистыми курсами по 25–50 мг 1–2 раза в месяц в течение 2 мес. 3 раза в год.

Основным механизмом действия витамина D₃ является усиление кишечной абсорбции кальция, стимуляция костной резорбции улучшение минерализации костной матрицы. Рекомендуется применять активные метаболиты витамина D₃ (кальцитриол, альфакальцидол) при стероидном остеопорозе в дозе 0,5–1,0 мкг/сут как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (такими как кальцитонин, бисфосфонаты).

Симптоматическое лечение стероидного остеопороза включает в себя обезболивающую терапию: анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также центральные миорелаксанты, так как в генезе боли при стероидном остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц.

Соли кальция самостоятельного значения при лечении стероидного остеопороза не имеют, но они обязательно дополнительно применяются в комплексной терапии с другими средствами. В клинической практике предпочтение в настоящее время отдают быстрорастворимым солям кальция. Кальций форте (Новартис, Швейцария) содержит в одной растворимой таблетке 500 мг кальция-элемента. Препараты кальция следует принимать в один прием, на ночь. При лечении стероидного остеопороза кальций надо применять ежедневно в суточной дозе 500–1000 мг в комбинации с препаратами патогенетической терапии остеопороза.

При отсутствии эффекта от основных методов лечения БИК — хирургической аденэктомии и радиохирургии — прибегают к двусторонней адреналэктомии. Для коррекции надпочечниковой недостаточности у пациентов после двусторонней адреналэктомии применяют глюко- и минералокортикоиды. Среди глюкокортикоидов наиболее целесообразно применение

кортефа и преднизолона, среди минералокортикоидов предпочтительны препараты флудрокортизона: флоринеф или кортинефф. Минералокортикоиды обычно назначаются рано утром и при необходимости днем. Существуют две схемы назначения глюкокортикоидов: 1) кортеф дробно — утром, днем и в ряде случаев вечером, преднизолон — на ночь; 2) преднизолон — после завтрака, кортеф — днем и вечером. Суммарная доза преднизолона обычно 2,5–5 мг, кортефа — 20–40 мг.

Прогноз. Прогноз лечения БИК зависит от длительности, тяжести заболевания и выраженности гиперкортицизма. Ранняя диагностика заболевания улучшает прогноз. При небольшой длительности заболевания, легкой форме и возрасте до 30 лет прогноз благоприятный. После успешного лечения наблюдается выздоровление. У больных со средней формой заболевания и нерезко выраженными осложнениями также может наступить выздоровление, если рано и правильно начато лечение. У больных со среднетяжелой формой и длительным течением заболевания после нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции часто остаются необратимые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена и остеопороз. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адреналэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

После проведения лечения качество жизни пациентов улучшается, однако остается ниже, чем у сравнимых по возрасту и полу людей без БИК.

В заключение следует сказать, что болезнь Иценко—Кушинга является тяжелым хроническим заболеванием лиц трудоспособного возраста, смертность от которого при отсутствии своевременного и адекватного лечения превышает таковую в общей популяции. Основными причинами летальных исходов являются тромбоэмболия легочной артерии и сосудов головного мозга, острая сердечная недостаточность и отек легких. Частота случаев тромбоэмболии на фоне гиперкоагуляционного синдрома при

данной патологии в 4 раза выше, чем в популяции. Преждевременному летальному исходу при БИК могут также способствовать выраженные эндокринно-обменные нарушения, тяжелые соматические и неспецифические инфекционные заболевания.

Литература

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1056 с.
- Марова Е.И. Болезнь Иценко—Кушинга // В кн.: Клиническая эндокринология / Под ред. И.И. Дедова. — М.: УП принт, 2011. — С. 51–78.
- Марова Е.И. Болезнь Иценко—Кушинга // В кн.: Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 2002. — С. 62–81.
- Марова Е.И., Арапова С.Д., Трушин Ю.К., Коменикова Т.С. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко—Кушинга // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 52. — № 4. — С. 16–21.
- Марова Е.И., Латшина А.М., Гончаров Н.П. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 2. — С. 22–27.
- Марова Е.И., Манченко О.В. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга без выявленной аденомы гипофиза // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 3. — С. 21–27.

2.3. Синдром гиперпролактинемии (Т.И. Романцова)

Гиперпролактинемия — повышенное содержание пролактина в сыворотке крови. Гиперпролактинемия может быть обусловлена как физиологическими, так и патологическими причинами. Физиологическая гиперпролактинемия развивается у женщин в период беременности и грудного вскармливания. Патологическая гиперпролактинемия (синдром гиперпролактинемии), встречающаяся не только у женщин, но и у мужчин, в большинстве случаев сопровождается нарушениями функции репродуктивной системы.

Исторические данные. Первое научное описание заболевания относится ко второй половине XIX в. Немецкие гинекологи Дж. Киари, К. Браун и Дж. Спатт (1855) наблюдали двух женщин, у которых на протяжении многих лет после родов выделялось молоко из молочных желез, отсутствовали менструации, прогрессивно снижалась масса тела, развивалась психическая депрессия, атрофия матки и яичников. Дж. Киари рассматривал эту патологию как преждевременную возрастную инволюцию полового тракта, вызванную чрезмерно длительным кормлением. Р. Фроммель (1882) обнаружил атрофию полового тракта у 1% гинекологических больных, у некоторых из них была выявлена галакторея. Заболевание получило название «синдром Киари—Фроммеля», или «болезнь Фроммеля», и рассматривалось как чрезвычайно редкая патология.

И. Аргонз и Б. дель Кастильо (1953) сообщили о нескольких случаях развития галактореи—аменореи у нерожавших и предложили выделить эти состояния из синдрома Киари—Фроммеля. Галакторею—аменорею у нерожавших стали называть синдромом Ахумады—Аргонса—дель Кастильо, галакторею у мужчин — синдромом О’Коннел.

После того как А. Форбс и соавт. (1954) диагностировали опухоли гипоталамо-гипофизарной области у 50% женщин с галактореей—аменореей, персистирующую галакторею на фоне аденомы гипофиза или опухоли супраселлярной локализации стали называть синдромом Форбса—Олбрайта. Галакторея—аменорея при первичном гипотиреозе, иначе называемая синдромом Ван-Вика—Росса—Хеннеса или синдромом Ван-Вика—Грумбахы, описана И. Ван-Виком с соавт. (1960), а также Р. Кинчем и соавт. (1969) и др.

Разнообразие форм галактореи, с одной стороны, и отсутствие четких данных о регуляции лактации, с другой стороны, позволили в конце 1960-х годов сформулировать гипотезу о том, что галакторею следует рассматривать как необязательный симптом гипоталамо-гипофизарной патологии, наблюдающийся при различных заболеваниях.

После того как в 1971 г. был выделен и идентифицирован человеческий пролактин, было установлено, что основным патогенетическим фактором галактореи—аме­но­реи является гиперпродукция этого гормона.

Эпидемиология. Частота патологической гиперпролактинемии во взрослой популяции, по данным различных авторов, варьирует от 0,15 до 1,6%. До 80% всех случаев патологической гиперпролактинемии отмечаются у женщин репродуктивного возраста. Пролактин-секретирующие опухоли (пролактиномы), на долю которых приходится 40% от всех гормонально-активных опухолей гипофиза, являются наиболее типичной причиной гиперпролактинемического гипогонадизма. Распространенность пролактином в популяции среди взрослого населения составляет 100 случаев на 1 млн человек; соотношение женщины:мужчины в возрасте до 45–50 лет — 10:1. У детей пролактиномы встречаются реже, тем не менее на их долю также в среднем приходится до 50% от всех аденом гипофиза, диагностированных в этом возрасте.

Патогенез. Пролактиномы, как и подавляющее большинство аденом гипофиза, являются образованиями моноклональной природы и возникают в результате генных нарушений в примордиальной стволовой клетке в период ее дифференцировки. В дальнейшем происходит опухолевая трансформация клетки с последующей клональной экспансией, которая приводит к образованию опухоли. Генез идиопатической формы заболевания (отсутствие органических изменений со стороны гипофиза в сочетании с типичной клинической симптоматикой хронической гиперпролактинемии) по определению не ясен; не исключено, что основное значение имеют нарушения контроля продукции пролактина на гипоталамическом уровне.

Гиперпролактинемия приводит к развитию гипогонадизма. Патологические изменения происходят как в центральных звеньях регуляции репродуктивной системы, так и на периферии. Прежде всего, вследствие избытка пролактина снижается гипоталамическая секреция гонадолиберина, нарушается ее пульсирующий

характер. Изменения на гипофизарном уровне характеризуются уменьшением амплитуды и частоты пульсирующей выработки ЛГ. Избыточное содержание пролактина блокирует рецепторы ЛГ в яичниках, угнетает ЛГ-стимулированный синтез андрогенов и подавляет ФСГ-индуцированную активность ароматазы в клетках гранулы, что приводит к гипоэстрогении. Гиперпролактинемия оказывает прямой ингибирующий эффект на синтез прогестерона. Нарушаются механизмы обратной связи между половыми и гонадотропными гормонами, это, в свою очередь, снижает секрецию ЛГ и ФСГ.

Патологическая анатомия. По данным электронной микроскопии (ЭМ) выделяют редко- и плотногранулированные варианты пролактином. Редкогранулированные аденомы являются наиболее распространенными новообразованиями гипофиза (частота составляет до 30%). По данным световой микроскопии клетки опухоли преимущественно хромобные, реже слабоацидофильные. При ЭМ отмечаются три диагностических признака: обильный и хорошо организованный грубый эндоплазматический ретикулум, развитый аппарат Гольджи с признаками высокой секреторной активности (расширенные мешочки и плеоморфные секреторные гранулы), выход секреторных гранул в межклеточное пространство между соседними опухолевыми клетками при экзоцитозе. Секреторные гранулы имеют сферическую или неправильную форму, размер 150–300 нм.

Плотногогранулированные пролактиномы составляют менее 1% всех аденом гипофиза и представляют собой высокодифференцированные ацидофильные опухоли. Ультроструктурно они состоят из полигональных клеток, сходных с нормальными лактотрофами. Наиболее характерным ЭМ-признаком является наличие крупных секреторных гранул диаметром 600 нм. Эндоплазматический ретикулум развит в меньшей степени, чем в редкогранулированных пролактиномах. Пролактиномы дают положительную гистохимическую реакцию с эритрозином, при иммуногистохимическом исследовании — иммунореактивны с антителами к пролактину.

Классификация. Синдром гиперпролактинемии включает в себя гиперпролактинемический гипогонадизм как самостоятельное нейроэндокринное заболевание (первичный гиперпролактинемический гипогонадизм), а также вторичные (симптоматические) формы гиперпролактинемии, развивающиеся вследствие целого ряда других эндокринных либо соматических заболеваний и состояний.

Классификация синдрома гиперпролактинемии (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 2004)

1. *Гиперпролактинемический гипогонадизм:*
 - 1.1. Пролактиномы.
 - 1.1.1. Макроаденомы.
 - 1.1.2. Микроаденомы.
 - 1.2. Идиопатическая гиперпролактинемия.
2. *Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями:*
 - 2.1. Гормонально-активные аденомы гипофиза.
 - 2.2. Гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли сельлярной и парасельлярной области.
 - 2.3. Синдром «пустого» турецкого седла.
 - 2.4. Системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.).
 - 2.5. Патология сосудов головного мозга.
 - 2.6. Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия.
 - 2.7. Лимфоцитарный гипофизит.
3. *Симптоматическая гиперпролактинемия*
 - 3.1. Поражение периферических эндокринных желез.
 - 3.2. Медикаментозная гиперпролактинемия.
 - 3.3. Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия.
 - 3.4. Почечная, печеночная недостаточность.
 - 3.5. Наследственные заболевания.
 - 3.6. Алкогольная гиперпролактинемия.
 - 3.7. Психогенная гиперпролактинемия.
 - 3.8. Гиперпролактинемия профессиональных спортсменов.
4. *Внегипофизарная продукция пролактина.*
5. *Бессимптомная гиперпролактинемия.*
6. *Сочетанные формы.*

К первичному гиперпролактинемическому гипогонадизму относятся пролактиномы и идиопатическая гиперпролактинемия. Пролактинома диаметром менее 10 мм расценивается как микроаденома (до 90% всех пролактинсекретирующих аденом), от 10 мм и более — как макроаденома. Пролактиномы размером от 4 см в диаметре либо имеющие супраселлярное распространение более 2 см традиционно называют гигантскими, они составляют 0,4–4,4% среди всех гипофизарных аденом.

Галакторея и нарушения половой функции могут быть первыми проявлениями таких заболеваний, как болезнь Иценко—Кушинга и акромегалия. При кортико-, сомато-, тирео- и гонадотропиномах уровень пролактина повышен либо вследствие сдавливания пролактотрофов опухолью, либо в связи с тем, что эти аденомы по своему клеточному составу являются смешанными.

Повышение содержания пролактина при гормонально-неактивных опухолях обусловлено нарушением транспорта дофамина (синдром изолированного гипофиза).

Содержание пролактина может повышаться при системных заболеваниях, сопровождающихся поражением гипоталамо-гипофизарной области: туберкулезе и сифилисе, грибковых и бактериальных абсцессах, гистиоцитозе и саркоидозе, метастазах, синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа — состояние, характеризующееся врожденной предрасположенностью к сочетанным гормонально-активным опухолям. Заболевание имеет аутосомно-доминантный характер наследования. Генетический дефект локализован на хромосоме 11q13. Чаще всего клиническая манифестация синдрома проявляется гиперпаратиреозом, отмечающимся практически у 100% больных. Неоплазия островковых клеток и гиперсекреция гормонов поджелудочной железы встречается соответственно у 80 и 50% больных. Опухоли гипофиза являются еще одним характерным проявлением этого синдрома, наиболее распространенные из которых — пролактиномы, выявляемые при аутопсии практически у 50% пациентов.

При сочетании недостаточности диафрагмы турецкого седла с повышением давления ликвора в желудочках мозга развивается синдром «пустого» турецкого седла. Гипофиз распластан по дну турецкого седла в виде полумесяца, содержание пролактина в сыворотке крови нередко повышается, в то время как концентрация других гипофизарных гормонов может быть снижена. Вторично «пустое», или «опустевшее» турецкое седло может сформироваться вследствие некроза опухолей, либо как исход лечения новообразований с использованием различных методик.

Такие патологии сосудов, как хроническая внутричерепная гипертензия, аневризмы сонной артерии, сосудистые опухоли либо тромбоз артерий гипофиза, также нередко сопровождаются гиперпролактинемией. Спаечные процессы вследствие лучевой терапии, хирургического лечения и других травмирующих воздействий могут приводить к нарушению деятельности туберо-инфундибулярной системы.

Лимфоцитарный гипофизит зачастую развивается во время беременности, отмечаются выраженные головные боли и хиазмальный синдром, после родов отмечается симптоматика гипопитуитаризма в сочетании с гиперпролактинемией.

Симптоматическая гиперпролактинемия как следствие заболеваний периферической эндокринной системы встречается при первичном гипотиреозе. Отсутствие адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами может приводить к формированию вторичной тиреотропиномы.

Эндокринные заболевания, сопровождающиеся избытком половых стероидов (синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, опухоли гонад) также могут являться причиной симптоматической гиперпролактинемии.

Патологическая лактация и гиперпролактинемия после операций на грудной клетке, позвоночнике, в области шеи и таза, при инфицировании *herpes zoster*, применении внутриматочных контрацептивов объясняется наличием нервно-рефлекторной связи между молочной железой, органами малого таза и гипофизом.

Гиперпролактинемия при заболевании печени связывают с нарушением метаболизма эстрогенов и биогенных аминов; при хронической почечной недостаточности (ХПН) — преимущественно с развитием резистентности пролактотрофов к дофамину и нарушением клиренса гормона.

Психогенная гиперпролактинемия включает в себя случаи повышения концентрации гормона при ряде психоневрологических расстройств органического и функционального генеза.

К бессимптомной гиперпролактинемии относятся случаи, при которых повышение содержания пролактина в сыворотке крови обусловлено преобладанием биологически неактивных форм гормона (феномен макропролактинемии).

Наконец, возможны сочетанные (смешанные, комбинированные) формы, например сочетание пролактинсекретирующей аденомы и первичного гипотиреоза.

Причиной синдрома гиперпролактинемии могут являться различные фармакологические препараты (табл. 2.2).

Клиническая картина. Наиболее характерными клиническими проявлениями нарушения репродуктивной функции при гиперпролактинемии у женщин являются первичная либо вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, ановуляция, укорочение лютеиновой фазы; у мужчин — эректильная дисфункция. Бесплодие вследствие патологической гиперпролактинемии развивается у 20–60% женщин, 3–15% мужчин.

У женщин нарушение менструального цикла и бесплодие относятся к числу основных причин обращения к специалистам. При гинекологическом осмотре, как правило, отмечается гипоплазия матки. Выделения молокоподобной жидкости из грудных желез (галакторея) являются первым проявлением заболевания не более чем у 20% пациенток. Выраженность галактореи колеблется от обильной спонтанной до единичных капель при сильном надавливании на молочные железы. Необходимо учитывать, что галакторея может отсутствовать даже при значительном повышении содержания пролактина. Нередко наблюдающаяся фиброзно-ки-

Таблица 2.2

Фармакологические средства, повышающие секрецию пролактина

Препарат	Степень воздействия	Основная характеристика	Механизм действия
<i>Шизофрения</i>			
Галоперидол	Активный стимулятор длительного действия	Нейролептик	Блокатор D ₂ -рецепторов
Перфеназин	Умеренный стимулятор	Нейролептик	Блокатор D ₂ -рецепторов
Рisperидон	Активный стимулятор	Атипичный нейролептик	Антагонист H ₂ - и D ₂ -рецепторов
<i>Депрессия</i>			
Моклобемид	Стимулятор короткого действия	Ингибитор моноаминоксидазы (МАО)	Стимулятор продукции серотонина
Дезимипрамин	Стимулятор короткого действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
Пароксетин	Стимулятор отсроченного действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
<i>Хроническая боль</i>			
Морфин	Стимулятор короткого действия	Анальгетик	Агонист μ -опиоидных рецепторов
Спиродолин	Умеренный стимулятор	Антиноцицептивный препарат	Агонист μ -опиоидных рецепторов
<i>Сердечно-сосудистая патология</i>			
Верапамил	Стимулятор постоянного действия	Блокатор кальциевых каналов	Супрессор продукции дофамина
Метилдопа	Стимулятор короткого действия	Гипотензивный препарат	Ингибитор ДОПА-декарбоксилазы
Резерпин	Умеренный стимулятор постоянного действия	Гипотензивный препарат	Истощает запасы дофамина в ЦНС
<i>Патология ЖКТ</i>			
Метоклопрамид	Активный стимулятор быстрого действия	Противорвотный препарат	Антагонист D ₂ -рецепторов
Домперидон	Умеренный стимулятор	Прокинетик	Антагонист D ₂ -рецепторов
<i>Контрацепция</i>			
Эстрогенсодержащие препараты	Активные стимуляторы	Контрацептивы	Активаторы экспрессии гена пролактина, истощают запасы дофамина в ЦНС

стозная мастопатия обусловлена нарушением содержания половых стероидов. Наиболее полные клинические формы заболевания — аменорея, бесплодие, галакторея — чаще встречаются у женщин с пролактиномами. При симптоматическом генезе заболевания нарушения менструального цикла проявляются опсоменореей либо неполноценностью лютеиновой фазы; кроме того, типично обилие жалоб вегетативного характера.

Неврологическая симптоматика при пролактиномах включает головные боли, которые носят либо транзиторный, либо постоянный характер. Причинами головной боли может быть:

- 1) сдавливание опухолью тройничного нерва, иннервирующего диафрагму турецкого седла (супраселлярный рост);
- 2) распространение опухоли в кавернозные синусы (параселлярный рост);
- 3) синуситы.

При супраселлярном росте пролактином характерными являются нарушения зрительной функции по типу битемпоральной гемианопсии.

Паралич III, IV, V, VI пар черепных нервов возможен при латеральном распространении опухоли и прорастании ее в кавернозные синусы, клиническими проявлениями являются офтальмоплегия, диплопия, птоз. Аденомы с инфраселлярным ростом могут вызвать ликворею либо воспалительные процессы в основной пазухе. Иногда при таком типе инвазии неврологическая симптоматика может отсутствовать.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Лабораторно-инструментальное обследование состоит из 4 основных этапов:

- 1) подтверждение наличия гиперпролактинемии;
- 2) исключение симптоматических форм заболевания: оценка функции щитовидной железы, печени и почек, исключение синдрома поликистозных яичников, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д., а также исключение физиологической гиперпролактинемии;
- 3) визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
- 4) уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии: изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани, определение уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и т.д.

Концентрация пролактина выражается в нг/мл или в мкЕД/мл; 1 нг/л соответствует 30,3 мкЕД/мл. В репродуктивном возрасте у женщин уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у мужчин — 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразно проведение повторных (2–3-кратных) исследований во избежание ошибочных заключений, поскольку стрессорные факторы, к числу которых относится и сама манипуляция по забору крови, достаточно часто являются причиной умеренной гиперпролактинемии. Вероятность опухолевого генеза гиперпролактине-

мии увеличивается при значениях пролактина, превышающих 2000–3000 мкЕД/мл.

Одной из причин гиперпролактинемии может быть феномен макропролактинемии, особенно в случаях редуцированной клинической картины. Молекулы пролактина путем нековалентного связывания способны объединяться с белком молекулярной массой около 150 кДа, по своим иммунохимическим свойствам относящимся к иммуноглобулинам группы G (IgG). Более медленная элиминация образовавшихся комплексов путем почечного клиренса приводит к тому, что в сыворотке крови определяется более высокий уровень пролактина. Пролактин, связанный с IgG, проявляющий полный спектр биологических свойств *in vitro*, обладает почти нулевой активностью в условиях *in vivo*. У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основной циркулирующей в крови формой гормона является пролактин с молекулярной массой 23 кДа. Диагностика феномена макропролактинемии проводится с помощью метода гель-фильтрации.

Необходимо учитывать вероятность эффекта «петли высокой концентрации пролактина» (*high PRL hook effect*) — занижения фактического содержания пролактина в неразбавленных образцах сыворотки крови при его чрезмерных концентрациях, что обусловлено особенностями кулоновского взаимодействия молекул в дисперсионных растворах. *High PRL hook effect* встречается преимущественно при гигантских пролактиномах. Пренебрежение вероятностью феномена *high PRL hook effect* у больных с макроаденомами на фоне умеренной гиперпролактинемии в диапазоне 1500–3000 мкЕД/мл (пограничная гиперпролактинемия, «серая зона») может привести к концепции о гормонально-неактивной аденоме гипофиза и соответственно выбору ошибочной тактики терапии.

Для определения причины гиперпролактинемии функциональные пробы (с метоклопрамидом, тиролиберинем) в настоящее время не используются в связи с низкой диагностической ценностью.

Основными методами, позволяющими выявить опухолевые образования гипоталамо-ги-

пофизарной области (макро- либо микроаденомы), являются компьютерная томография (КТ) и МРТ; последняя предпочтительнее, поскольку в данном случае имеется возможность получения более точного изображения в боковой проекции, отсутствуют артефакты от костной ткани и лучевая нагрузка. При наличии макроаденомы гипофиза необходима консультация нейрохирурга, офтальмолога (проведение периметрии). В план обследования у женщин входит осмотр гинекологом, у мужчин — осмотр урологом.

Критерием диагноза идиопатической гиперпролактинемии является стойкое повышение содержания пролактина при отсутствии явной патологии гипофиза. Такое заключение можно вынести лишь после исключения всех остальных возможных причин повышения уровня пролактина.

Лечение. При первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме методом выбора лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина, реже при пролактиномах необходимо проведение оперативного вмешательства либо лучевой терапии. При ином генезе повышения продукции пролактина проводится патогенетическая терапия основного заболевания. В случае феномена макропролактинемии лечение не требуется.

С учетом избирательного взаимодействия с D_2 -рецепторами дофамина, располагающимися на лактотрофах, выделяют неселективные (бромкриптин, абергин) и селективные (хинаголид, каберголин) агонисты дофамина. Дофаминомиметики обеспечивают достижение нормопролактинемии, а также обладают антимитотическим эффектом. Резистентность к медикаментозной терапии по отношению к уровню пролактина составляет 24% для бромкриптина, 11% — для каберголина, по отношению к размерам опухоли соответственно 25–30 и 5–18%.

В период титрации дозы препаратов уровень пролактина определяют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6 мес. Учитывая возможность ремиссии, при идиопатической форме гиперпролактинемии целесообразна ежегодная отмена препаратов

сроком на 1–2 мес. под контролем уровня пролактина и оценки клинической симптоматики. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года. При пролактиномах требуется ежегодное динамическое проведение МРТ головного мозга. Учитывая появившиеся в последние годы сведения о возможном развитии патологии клапанного аппарата сердца при длительном применении агонистов дофамина (преимущественно в высоких дозах), исходно, а в дальнейшем — ежегодно целесообразно проведение эхокардиографии.

В случае беременности все агонисты дофамина отменяют. Показанием к возобновлению фармакотерапии в этот период является нарастание выраженности клинических проявлений, прогрессия роста опухоли, подтвержденная результатами периметрии (определение полей зрения) и данными МРТ головного мозга. Учитывая, что частота спонтанных абортс ранних сроков при гиперпролактинемии несколько выше, чем в популяции, в течение первого триместра назначаются препараты натурального прогестерона.

Показаниями к хирургическому вмешательству при пролактиномах являются неэффективность, непереносимость медикаментозной терапии, апоплексия гипофиза. Лучевая терапия показана при рецидиве опухоли после оперативного вмешательства, отказе пациента от оперативного вмешательства; тяжелой соматической патологии, не позволяющей выполнять хирургическое лечение.

Критериями эффективности лечения служат нормализация уровня пролактина, восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста, отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.

Прогноз. Подавляющее большинство пролактином являются доброкачественными опухолями, хотя в мировой клинической практике в настоящее время насчитывается порядка 40 случаев малигнизации пролактинсекретирующих аденом. Несмотря на то что возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозная терапия проводится длительно, иногда — пожизненно.

Литература

Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1056 с.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — Тверь: Триада, 2004. — 304 с.

Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. — М.: ООО «Колор ИТ студия», 2007. — 56 с.

2.4. Гипофизарный гигантизм и акромегалия (В.С. Пронин, В.В. Потемкин)

Хроническая гиперпродукция СТГ клинически выражается гипофизарным гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда (до или после завершения пубертата) она развивается. Гипофизарный гигантизм (греч. *gigantos* — гигант) — нейроэндокринное заболевание, характеризующееся чрезмерным увеличением клеточной массы организма, проявляющееся сравнительно пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и органов, возникающее у детей и подростков с незавершенным физиологическим ростом. Патологическим считается рост, превышающий 97-й перцентиль (выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин).

Если избыточная продукция СТГ возникает после закрытия эпифизарных зон роста, то тогда у больных развивается акромегалия (греч. *akron* — конечность, *megas* — большой), характеризующаяся диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением объема внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ (рис. 2.19).

Исторические данные. Впервые заболевание было описано А. Верга в 1864 г. под названием «*prosopectasia*» (*prosopon* — лицо, *ectasis* — увеличение) — дословно: увеличение лицевого скелета. Однако полное системное описание заболевания было сделано в 1886 г. французским неврологом Пьером Мари (1853–1940), который ввел термин «акромегалия» и отдифференцировал эту патологию от микседемы и болезни Педжета (рис. 2.20). В 1887 г. Оскар Мин-



Рис. 2.19. Внешний вид больного акромегалией

ковский установил причинную связь между опухолью гипофиза и акромегалией. В 1892 г. Массалонго доказал единую природу акромегалии и гигантизма. В 1900 г. Бенда доказал, что опухоль происходит из эозинофильных клеток аденогипофиза. В отечественной литературе первое клиническое сообщение об акромегалии сделал в 1889 г. Б.М. Шапошников.

На рис. 2.21 и 2.22 представлены наиболее известные исторические гиганты.

Эпидемиология. Распространенность акромегалии по разным странам колеблется от 16 до 120 случаев на 1 млн жителей. Заболеваемость ежегодно составляет 3–4 случая/млн. Средний возраст пациентов при постановке диагноза — 40–55 лет. В результате замедленного течения заболевания диагностика акромегалии, как правило, запаздывает на 5–10 лет и более, поэтому при выявлении болезни у больного уже присутствует внушительный список сочетанных изменений, снижающих не только продолжительность, но и качество жизни.

Возраст пациента при дебюте заболевания оказывает модулирующее влияние на скорость роста и суммарную секреторную активность опухолевой ткани, а также на структуру и об-

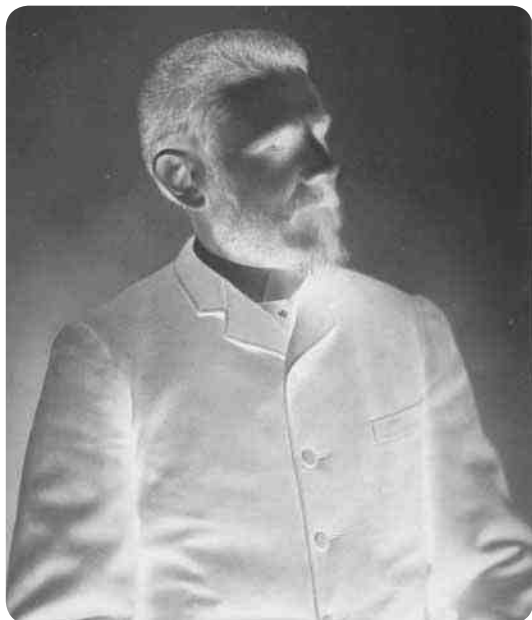


Рис. 2.20. Французский невролог Пьер Мари



Рис. 2.21. Российский гигант Ф.А. Махнов (1878–1912).
Рост 2 м 85 см, масса тела — 182 кг

ратимость органических и обменных осложнений. Ранний возраст дебюта акромегалии сопровождается высокой скоростью опухолевого роста с экстракеллярным и инфильтративным распространением, повышенной секреторной активностью, резистентностью к проводимому лечению и склонностью к рецидивированию. Поздний дебют заболевания отличается относительно благоприятным характером опухолевого развития, меньшей секреторной и пролиферативной активностью и хорошей чувствительностью к медикаментозной терапии аналогами соматостатина.

Этиология. Ведущей причиной спорадических форм гигантизма и акромегалии является формирование аденомы гипофиза (соматотропиномы) с автономной гиперсекрецией СТГ или его активных форм. Эти аденомы являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации Gsp-белка (Gsp-онкогена), обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц рецепторных G-белков, которые в норме под воздействием соматолиберина активируют аденилатциклазу и стимулируют внутриклеточное образование цАМФ, необходимое для повышения функциональной



Рис. 2.22. Американский гигант Роберт Вэдлоу (Robert Wadlow, 1918–1940). В 22 года его рост составлял 2 м 72 см, масса тела — 200 кг

активности и митотической деятельности соматотрофов. В результате возникшей мутации и структурного изменения рецепторных белков происходит постоянная активизация аденилатциклазы с нарушением процессов ее естественного ингибирования, что в итоге приводит к избыточной аккумуляции в цитозоле цАМФ, что, собственно, и служит непосредственной причиной неконтролируемой пролиферации соматотрофных клеток и повышения секреции СТГ. В 20–25% случаев определяются смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, помимо СТГ, пролактин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α -субъединицу. В редких случаях (менее 2%) причиной акромегалии является эктопическая опухоль, происходящая из нейроэндокринных клеток и имеющая эндо- (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальное (опухоль легких, средостения, поджелудочной железы, гонад, кишечника) расположение. При этом опухолевые клетки продуцируют либо гормон роста, либо соматолиберин (СТГ-рилизинг-фактор). Акромегалия может быть одним из компонентов синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта, в который также входят преждевременное половое развитие, костно-фиброзная дисплазия, локальная дерматия (появление на коже пятен цвета кофе с молоком), опухоль гипофиза. В основе синдрома лежит мутация гена *GNAS1*, локализованного на хромосоме *20q13.2*. Примерно у 20% больных этим синдромом наблюдается избыточная продукция СТГ, из них у $1/3$ пациентов обнаруживается опухоль гипофиза. Сочетанная гормональная гиперсекреция и активный рост костей скелета могут приводить к достаточно заметным структурным деформациям.

СТГ-секретирующая опухоль гипофиза также выявляется при синдроме множественной эндокринной неоплазии типа I (МЭН I). МЭН I (синдром Вермера) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью, варьирующей экспрессией и значительным плейотропизмом. Частота наследственной передачи достигает 50%. Наиболее частыми компонентами синдрома МЭН I являются первичный гиперпаратиреоз (наблюдается в 97% случаев), островково-клеточные

опухоли (80%), опухоли аденогипофиза (54%). Также при этой патологии описаны карциноидные опухоли пищеварительного тракта, множественные лицевые ангиофибромы, коллагеномы, подкожный и висцеральный липоматоз, злокачественные меланомы, лейомиомы пищевода, легких, прямой кишки, матки.

Проведенный анализ опухолевых карт доказал, что при синдроме Вермера генетический дефект (отсутствие или повреждение аллеля) расположен в периферической области длинного плеча хромосомы *11q13*. Полагают, что этот локус кодирует образование ключевого энзима — фосфолипида *Cb 3 (PLCb 33)*, являющегося переносчиком сигнала на медиаторный G-протеин мембраны нейроэндокринной клетки. Этот участок называют МЭН I-геном. Снижение экспрессии или исчезновение супрессорного *PLCb 33* гена приводит к нарушению контроля деления нейроэндокринных клеток, высокому коэффициенту пролиферации и агрессивному росту опухоли. Клинические проявления акромегалии описаны в 10% случаев синдрома Вермера.

Описаны случаи комплекса Карни — аутосомно-доминантного заболевания с мультицентричным ростом опухолей, при котором, помимо соматотропиномы, возможны миксома сердца, пятнистая кожная пигментация, узловатая дисплазия надпочечников, шванномы и т.д. Это достаточно редкое состояние в 70% случаев имеет семейную предрасположенность и возникает в результате мутации *1a* регуляторной субъединицы протеинкиназы A типа 1 (*PRKAR1A*), локус которой располагается на хромосомах *17q22–24* и *2p16*. Как и при синдроме МЭН I, мутации *PRKAR1A* гена не ассоциированы со спорадическим развитием аденом гипофиза. При комплексе Карни акромегалия возникает в результате мультифокальной гиперплазии соматотрофных клеток с формированием смешанных СТГ-, пролактинсекретирующих опухолей. Большинство пациентов (75%) с комплексом Карни характеризуются асимптоматическим повышением уровней СТГ, ИРФ-I и пролактина, и проявляют парадоксальную чувствительность к функциональным тестам.

Изолированная семейная акромегалия регистрируется при выявлении в семье 2 или более случаев акромегалии или гигантизма при отсутствии признаков МЭН I или комплекса Карни.

Проведенные генетические исследования показали, что причиной высокого риска развития аденом гипофиза является наличие врожденных мутаций одного из взаимодействующих с рецептором белков — *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein* (AIP). В отличие от случаев спорадической акромегалии, семейная форма акромегалии отличается молодым возрастом дебюта (у 50% больных заболевание регистрируется в детском и юношеском возрасте), доминирующим проявлением у мужчин (соотношение мужчины/женщины 1,5:1) и ускоренным ростом аденомы. Практически у всех пациентов при диагностике заболевания регистрировались макро- или гигантская аденомы гипофиза с экстраселлярным распространением. В 80% случаев выявляются «чистые» соматотропиномы, процент смешанных аденом крайне мал. Характерным является экстраселлярный инвазивный рост, склонность к рецидивированию и резистентность к лечению (включая аналоги соматостатина и агонисты дофамина).

Ятрогенная акромегалия. В последнее время в связи с активным использованием препаратов гормона роста при заместительном лечении больных с СТГ-недостаточностью в супрафизиологических дозах появились сведения о развитии у больных отдельных симптомов акромегалии: артралгии, отечности, головных болей. Аналогичные проявления наблюдались у спортсменов, принимавших препарат в качестве допинга. Показано, что многолетнее злоупотребление препаратами гормона роста может привести к развитию акромегалии.

Патогенез. В структуре заболевания можно выделить две ведущие составляющие. Во-первых, продолжительное активирующее влияние избыточных концентраций СТГ и ИРФ-I, вызывающее пролиферацию клеточной массы и деформацию внеклеточных структур с развитием сочетанных системных и органных нарушений. Во-вторых, прогрессирующее компрессионное (интраселлярное и интракраниальное)

воздействие растущей опухоли гипофиза на окружающие ткани с развитием фатальных эндокринных, неврологических и зрительных нарушений. Гиперпродукция СТГ приводит при открытых зонах роста к гигантизму, а после закрытия эпифизарных зон — к диспропорциональному увеличению и утолщению конечностей и костей черепа, увеличению размеров внутренних органов (спланхномегалия) и мышечной ткани.

Патологическая анатомия. При исследовании, как правило, обнаруживают инкапсулированные доброкачественные моноклональные аденомы гипофиза, состоящие из ацидофильных (эозинофильных) клеток иногда с примесью крупных хромофобных клеток. Выделяют как моногормональные, так и смешанные опухоли, способные, кроме СТГ, продуцировать и другие тропные гормоны, как правило, пролактин. Чистые соматотропиномы подразделяются на 2 гистологических подтипа, состоящие из слабо- или густогранулированных клеток. Описаны случаи акромегалии у больных с апудомами различной локализации, секретирующих либо СТГ, либо соматолиберин.

При исследовании черепа выявляют гиперостоз костей свода, увеличение размеров нижней челюсти (прогнатизм) с развитием диастемы и придаточных пазух, расширение турецкого седла с деструкцией прилегающих к нему участков основной кости. При акромегалии кости скелета утолщены за счет периостального окостенения.

Из системных изменений следует отметить наличие спланхномегалии с гипертрофией паренхиматозных структур и избыточным ростом фиброзной ткани. Характерным для заболевания является наличие гипертрофической и дилатационной кардиопатии с клапанными нарушениями и признаками недостаточного кровообращения. При продолжительном течении выявляются генерализованные склеротические изменения (атеросклероз, кардиосклероз, пневмосклероз, цирроз печени, фиброз поджелудочной железы и т.д.). Отмечается высокая распространенность доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов, одновременно затрагивающих различные органы.

Классификация (табл. 2.3, 2.4). В табл. 2.3 представлена классификация акромегалии по этиологическому признаку.

Таблица 2.3

Классификация акромегалии по этиологическому признаку

Спорадические формы	Моно- или полигормональная опухоль гипофиза (соматотропинома, состоящая из густо- или слабогранулированных соматотрофов), соматопролактинома, маммосоматотропинома, другие виды смешанных аденом)
	Эктопическая секреция гормона роста: а) эндокраниальная (опухоль глоточного или сфеноидального синуса); б) экстракраниальная (опухоль поджелудочной железы, легких, средостения и т.д.)
	Эктопическая секреция соматолиберина: а) эндокраниальная (гамартома, ганглиоцитомы); б) экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ)
Синдромы генетических нарушений	Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта
	Синдром МЭН I (Синдром Вермера)
	Комплекс Карни
	Изолированная семейная акромегалия

Таблица 2.4

Классификация опухолей гипофиза

Исследуемый параметр	Опухоль
Размер опухоли	Микроаденомы (≤ 10 мм в диаметре) Макроаденомы (> 10 мм) Гигантские аденомы (> 40 мм)
Локализация и направленность распространения	Интраселлярные (в пределах турецкого седла) Экстраселлярные (супраселлярные, инфраселлярные и параселлярные)
Агрессивность опухолевого роста	Инвазивные (с прорастанием в мозговые оболочки, кости, кавернозный синус) Неинвазивные
Особенность гистологического строения клеток опухоли	Густогранулированные Слабогранулированные Соматопролактиномы, маммосоматотропиномы
Спектр гормональной активности опухоли	Моногормональные Полигормональные
Функциональная активность опухоли	Гормонально-активные Гормонально-неактивные

Современная классификация опухолей гипофиза представлена в табл. 2.4.

Клиническая картина. Больные с акромегалией предъявляют жалобы на изменение внешности, увеличение размеров кистей, стоп, головную боль, избыточную потливость, мышечную слабость, онемение пальцев рук и ног, нарушение прикуса, боли в суставах, ухудшение зрения, бесплодие.

При обращении к врачу выявляется характерное укрупнение черт лица за счет увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти (прогнатизм), гипертрофии мягких тканей (носа, губ, ушей) (рис. 2.23). Отмечается прогрессирующий рост окружности головы, утолщение пальцев (сигарообразные пальцы, рис. 2.24), увеличение кистей и стоп (ластообразные кисти и стопы). Утолщение голосовых связок и расширение воздушных пазух приводит к появлению характерного низкого грубого голоса.

Кожные изменения являются результатом пролиферации соединительной ткани и накопления внутриклеточного матрикса. Кожа становится плотная, утолщенная с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы. В области складок и в местах повышенного трения отмечается гиперпигментация. Нередко выявляются гипертрихоз, гирсутизм, жирная себорея, *acne vulgaris*, повышенная влажность кожных покровов (за счет избыточного образования сальных и потовых желез). Увеличение содержания в коже кислых мукополисахаридов приводит к развитию интерстициального отека. Патогномонично для заболевания увеличение клеточной массы всех внутренних органов, что проявляется увеличением размеров языка (макроглоссия), слюнных желез, легких, сердца, печени, почек, кишечника и т.д.

По мере развития заболевания происходит поступательное замещение функционально-активной ткани на соединительную с развитием генерализованных склеротических изменений (кардиосклероз, пневмосклероз, цирроз печени, фиброз поджелудочной железы и т.д.). Для акромегалии характерно развитие синдрома апноэ во сне, которое связано с разрастанием



Рис. 2.23. Характерные изменения лицевого скелета у больного акромегалией:
а — анфас; *б* — профиль; *в* — увеличение размеров нижней челюсти (прогнатизм)



Рис. 2.24. Утолщенные («сигарообразные») пальцы больной акромегалией

мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров.

Наблюдаемая на первых этапах заболевания гипертрофия и гиперфункция мышечной ткани, в последующем, в результате прогрессирующей мышечной атрофии и разрастания соединительнотканых образований, сменяется развитием проксимальной миопатии. При этом больных беспокоят быстрая утомляемость, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В результате гипертрофии хрящевой и костной ткани у больных развиваются деформация позвоночника по типу патологического

кифосколиоза с образованием остеофитов и появлением радикулярных болей, а также остеоартропатия (рис. 2.25), проявляющаяся дегенеративными изменениями в околоуставных областях, нарушением подвижности и дестабилизацией суставов с ограничением движения и развитием болевого синдрома.

Легочно-сердечная недостаточность формируется в результате нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов. Характерным является наличие эмфиземы легких и пневмосклероза. Вследствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника у больных нередко возникают обструктивные ночные апноэ, что в сочетании с прогрессирующей деформацией позвоночника и поражением дыхательной мускулатуры приводит к развитию хронической гипоксии и рестриктивных легочных заболеваний. В итоге смертность от респираторных нарушений у больных акромегалией в 3 раза превышает таковую в общей популяции. Развитию акромегалической кардиомиопатии в немалой степени способствуют метаболические нарушения, микроангиопатия, гипоксия, а также артериальная гипертензия. Концентрическая гипертрофия миокарда сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к развитию прогрессирующей сердечной недостаточности. Гипертрофия

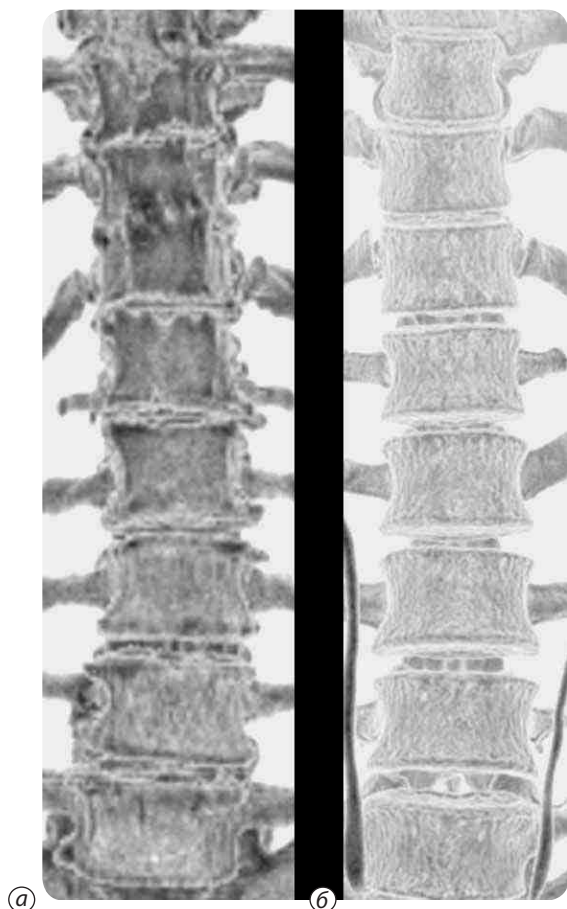


Рис. 2.25. Признаки остеоартропатии. Характерные костно-суставные изменения позвоночника у больных акромегалией (а) по сравнению с нормой (б)

желудочков нередко приводит к нарушению ритма и проводимости, а также клапанным нарушениям, которые сохраняются несмотря на ремиссию заболевания. При гистологическом обследовании выявляется гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз, лимфононуклеарный миокардит. Нередко поражение сердца усугубляет присоединение атеросклероза коронарных артерий с развитием хронической ишемии. Артериальная гипертензия с повышением диастолического давления выше 90 мм рт. ст. у больных акромегалией встречается в 4–5 раз чаще, чем в популяции. Ее развитие обусловлено задержкой натрия и воды в организме, а также утолщением сосудистой

стенки и повышением периферического сопротивления сосудов.

Поражение центральной и периферической нервной системы обусловлено агрессивным ростом опухоли гипофиза и сдавливанием периферических нервных стволов гиперплазированными и отечными мягкими тканями и костными образованиями. Повышение внутричерепного давления и/или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливает развитие головных болей, которые иногда носят упорный характер, доводя больного до иступления. Также неврологические нарушения проявляются:

- потерей тактильной и болевой чувствительности пальцев рук, развитием парестезий (в результате сдавления срединного нерва в карпальном туннеле, а также сегментарной демиелинизации периферических нервов);
- нарушением зрительных функций (связано с развитием хиазмального синдрома, проявляющегося битемпоральной гемианопсией, прогрессирующим сужением полей зрения, отеком и атрофией дисков зрительных нервов);
- появлением аносмии, диэнцефальной эпилепсии, лихорадки, нарушений пищевого поведения, формулы сна и бодрствования (обусловлено опухолевой компрессией гипоталамуса и вышележащих отделов ЦНС с нарушением гемо- и ликвородинамики);
- поражением III–VI пар черепно-мозговых нервов с развитием птоза, диплопии, дисфункции зрачков, офтальмоплегии, лицевой аналгезии, болезненности по ходу тройничного нерва, снижения слуха.

Прорастание аденомы в третий желудочек может вызывать обструктивную гидроцефалию и несахарный диабет. При поражении височных долей наблюдаются сложные парциальные припадки, при поражении лобных долей — характерные изменения интеллекта и личности, а при локализации опухоли в задней ямке отмечаются стволовые нарушения.

Изменения со стороны других желез внутренней секреции

- Диффузное или узловое увеличение щитовидной железы (70–80%); связано с избыт-

ком СТГ и повышением почечного клиренса для йода. У 15–25% больных развивается вторичный гипотиреоз.

- Гипогонадизм; у женщин репродуктивного возраста проявляется нарушением менструального цикла по типу олиго- и аменореи, галактореей, бесплодием (60% случаев), у мужчин — гинекомастией, снижением либидо, эректильной дисфункцией (40%). Причинами этих нарушений могут быть недостаток гонадотропинов (как проявление эффекта массы опухоли) или сопутствующая гиперпролактинемия (симптоматическая или при наличии смешанной опухоли — соматопролактиномы).
- Нарушение толерантности к углеводам (примерно у 50–60% больных), в том числе манифестный сахарный диабет (25% случаев); эти нарушения связаны в первую очередь с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в результате прямых и опосредованных эффектов гормона роста.
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена; проявляется гиперкальциурией и повышением уровня неорганического фосфора в крови. Потеря кальция с мочой компенсируется ускорением его всасывания через ЖКТ благодаря повышению продукции паратгормона. Описано сочетание акромегалии с третичным гиперпаратиреозом и паратиреоидной аденомой. У 10% больных наблюдается нефролитиаз.

Сочетанное пролиферативное и антиапоптотическое действие СТГ и ИРФ-I при акромегалии повышает риск раннего развития доброкачественных или злокачественных пролиферативных процессов. Примерно у 11% больных акромегалией регистрируются раковые заболевания, при этом распространенность рака щитовидной железы и колоректального рака намного превышает таковую в общей популяции. Риск развития полипов кишечника и колоректального рака наиболее высок у мужчин старше 50 лет.

Следует отметить, что соматотропиномы могут осложняться кровоизлиянием в гипофиз. Факторами риска являются лучевая те-

рапия аденомы или прием антикоагулянтов. Мелкие кровоизлияния клинически могут не проявляться, тогда как массивное кровоизлияние характеризуется сильной головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением сознания. Отмечаются офтальмоплегия, нарушения полей зрения и зрачковых реакций, что обусловлено давлением очага кровоизлияния на окружающие структуры. При попадании крови в цереброспинальную жидкость развивается менингизм с появлением менингеальных симптомов. Острое кровоизлияние может привести к внезапной смерти. При постепенном развитии процесса клинические проявления нарастают в течение 24–48 ч. Наиболее ранним эндокринным осложнением является развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, которая, если остается нераспознанной, приводит к гипoadrenalовому кризу, утяжеляющему состояние больного.

Следует подчеркнуть, что акромегалия характеризуется прогрессирующим течением и при отсутствии адекватного лечения неуклонно приводит к развитию тяжелых системных нарушений, существенно снижающих качество жизни больных и приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Как показывает практика, характер клинического течения акромегалии зависит от возраста дебюта заболевания. Чем моложе возраст пациента, тем выше функциональная активность опухоли и тем агрессивнее осуществляется ее рост с выходом за пределы турецкого седла и развитием зрительных и неврологических нарушений. Напротив, если дебют заболевания возникает у лиц старше 50 лет, то опухолевое развитие происходит гораздо медленнее и проявляется относительно невысокой гормональной активностью. В этом случае ведущим негативным фактором является большая продолжительность латентного периода (активной фазы заболевания), которая и приводит к формированию полиорганной недостаточности, негативно влияющей на выживаемость пациентов. Эти особенности развития патологического процесса необходимо учитывать при выборе наиболее эффективной тактики лечения акромегалии.

Лабораторные данные. Диагностика направлена на подтверждение диагноза акромегалии и выявление степени выраженности метаболических нарушений. Согласно современным требованиям, лабораторным подтверждением активной стадии акромегалии являются следующие показатели:

- базальный уровень СТГ $> 0,4$ нг/мл;
- минимальный уровень СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) > 1 нг/мл ($> 0,4$ нг/мл при использовании высокочувствительного иммунометрического метода);
- содержание ИРФ-I в крови превышает возрастную-половую норму.

Определение содержания гормона роста. Однократное определение базального уровня гормона роста не представляет диагностической ценности, поскольку многие стрессовые и метаболические факторы, а также особенность ритмической секреции СТГ могут приводить как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам. Учитывая эти обстоятельства, некоторые авторы предлагают проведение серийного забора крови (5 раз в течение 12 ч) с последующим усреднением результатов, что технически трудно выполнимо. Обычно содержание СТГ определяют утром натощак путем 3-кратного взятия порции крови с помощью катетера каждые 20 мин с последующим перемешиванием. Для диагностики используется хемилюминисцентный иммуноферментный анализ. Базальное содержание гормона роста в сыворотке крови, превышающее $0,4$ нг/мл свидетельствует в пользу акромегалии. Случайный уровень СТГ $< 0,4$ нг/мл (или средний интегрированный уровень СТГ за сутки менее $2,5$ нг/мл) исключает наличие заболевания.

Определение содержания ИРФ-I. Увеличение содержания в крови ИРФ-I с учетом возрастной нормы является практически достоверным интегральным критерием, указывающим на наличие гиперсекреции СТГ и степень активности акромегалии.

При интерпретации результатов исследования следует иметь в виду, что содержание ИРФ-I в крови повышается во время беремен-

ности и снижается при плохо контролируемом сахарном диабете, недостаточном питании, заболеваниях печени и почечной недостаточности.

Тест с нагрузкой глюкозой (оральный глюкозотолерантный тест). Утром натощак больной выпивает чай с растворенными 75 г глюкозы. Забор крови для определения СТГ производят через предварительно поставленный катетер исходно и затем после приема глюкозы через каждые 30 мин в течение 2 ч. В норме гипергликемия способствует физиологическому снижению уровня гормона роста в крови $< 0,4$ нг/мл ($< 1,1$ мЕД/л). При активной фазе акромегалии, в связи с автономным характером гиперсекреции СТГ, такого снижения не наблюдается, что является подтверждением диагноза. Противопоказанием для проведения теста является манифестный сахарный диабет.

Метаболические нарушения. Для активной акромегалии характерны увеличение содержания в крови жирных кислот, кетоновых тел, триглицеридов, холестерина, повышение уровня неорганического фосфора, гиперкальциурия. Часты признаки нарушения толерантности к глюкозе или манифестный сахарный диабет. Повышение уровней $1,25$ -гидрокси Витамина D и кальция в крови является следствием повышения в почках активности $1-\alpha$ -гидроксилазы.

Инструментальные исследования. Принципиально важно проведение топоческой диагностики для своевременного обнаружения аденомы гипофиза.

Ранее проводилась рентгенография черепа, при которой выявлялись признаки опухолевого роста: увеличение размеров турецкого седла, локальный или тотальный остеопороз спинки или стенок турецкого седла, наличие двухконтурности, истончение передних и задних клиновидных отростков, неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла, утолщение костей свода черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости (эндокраниоз), гиперпневматизация придаточных пазух (рис. 2.26).

В настоящее время оптимальными методами топоческой диагностики являются специальные томографические виды исследования —

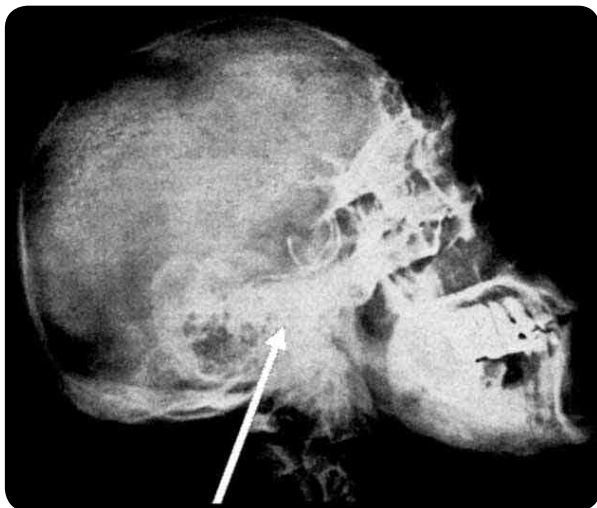


Рис. 2.26. Боковая краниограмма больного акромегалией. Видны увеличенные размеры турецкого седла

МРТ или КТ с введением контрастирующих веществ, которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолево-измененной ткани. (Желателен магнит с напряженностью магнитного поля 2,5–3 тесла.) T_1 -взвешенные изображения предоставляют возможность оценить структуру адено- и нейрогипофиза, состояние воронки гипофиза, тогда как T_2 -взвешенные изображения лучше выявляют контраст между мягкоткаными структурами и ликворными пространствами, а также латеральные границы турецкого седла и кавернозные синусы. Отмечено, что толщина среза в 3 мм (с количеством повторений 3–5) является оптимальной для визуализации различных структур гипоталамо-гипофизарной области, позволяя обнаружить микроаденомы размером 2–3 мм. Чаще всего аденомы выглядят гипо- или гиперинтенсивными образованиями по отношению к ткани гипофиза на T_1 - или T_2 -взвешенных изображениях соответственно. Повышение контрастности между опухолью и окружающими ее параселлярными структурами позволяет определить размеры аденомы, направленность ее роста, а также вовлечение в патологический процесс хиазмы, кавернозных синусов и других важнейших структур головного мозга. Возможность проведения исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях позволяет полу-

чить дополнительную информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях sellarной области, что наряду с отсутствием лучевой нагрузки свидетельствует о большей предпочтительности использования МРТ, в том числе и при повторных исследованиях. Этот способ полезен для диагностики микроаденом, а также макроаденом гипофиза с инвазивным ростом. Как правило, соматотропиномы локализуются в латеральных отделах аденогипофиза. У половины микроаденом и трети макроаденом описан феномен резкого снижения сигнала на T_2 -взвешенных изображениях, что, возможно, обусловлено морфологическим различием соматотропином. Неоднородность сигнала от образования связана с наличием кистозной дегенерации или геморрагии. Объем опухоли гипофиза определяется по формуле De Chiro & Nelson: $A \times B \times C \times \pi/6$, где A — сагиттальный, B — фронтальный, C — аксиальный размеры гипофиза в сантиметрах (рис. 2.27).

Использование КТ менее предпочтительно и может быть рекомендовано при наличии противопоказаний к МРТ (наличие кардиального водителя ритма, металлических включений и т.п.).

Отмечена корреляция между патоморфологическим строением опухоли гипофиза и клиническими проявлениями заболевания. Так, опухоли, состоящие из слабогранулированных клеток, возникают в молодом возрасте, отличаются более активным экстраселлярным и инвазивным ростом, низкой чувствительностью к действию аналогов соматостатина и склонностью к рецидивированию. Напротив, для опухолей, состоящих из густогранулированных клеток, характерен поздний дебют (старше 50 лет), небольшие размеры, относительно низкая секреторная активность, хорошая чувствительность к аналогам соматостатина.

При подозрении на эктопическую продукцию соматолиберина (при отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и наличии объемного образования в грудной или брюшной полости) рекомендуется его определение в крови. Содержание соматолиберина более 300 пг/мл является подтверждением диагноза. Что же касается прогностических маркеров опухоле-



Рис. 2.27. МР-томограммы головного мозга и гипофиза в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Стрелкой указана опухоль гипофиза, выходящая за пределы турецкого седла и сдавливающая хиазму

вого роста, то в настоящее время выделены клеточно-специфичные (Ki-67, топоизомераза IIa, белки p27 и p53) и стромальные (активность тканевого ангиогенеза, содержание фактора роста эндотелия сосудов, металлопротеаз и мукозубстанций) предикторы опухолевого роста, позволяющие определить степень пролиферативной активности опухолевой ткани и склонность к рецидивам. Дополнительное лабораторное тестирование направлено на выявление парциального гипопитуитаризма (особенно вторичной надпочечниковой и тиреоидной недостаточности, которые следует компенсировать до операции).

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и проведение периметрии, что позволяет выявить наличие хиазмального синдрома и патологию дисков зрительных нервов. Нарушения полей зрения наблюдаются только при макроаденомах с супраселлярным ростом. Прежде всего, происходит нарушение центрального зрения, поскольку 90% аксонов, проходящих в хиазме, начинаются в желтом пятне. При этом больные жалуются, что все окружающее видят как в тумане или как в сумерках. При прогрессирующем сдавлении хиазмы развивается битемпоральная гемианопсия (рис. 2.28, см. вклейку). При прорастании опухоли в пещеристые синусы с поражением глазодвигательных нервов наблюдаются глазодвигательные расстройства.

Важным является проведение эхокардиографии и колоноскопии с целью своевременного выявления признаков кардиомиопатии и исключения колоректального рака.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз акромегалии устанавливают на основании жалоб (головная боль, изменение внешности, увеличение за короткое время размеров головного убора, перчаток, обуви, костюма), характерной клинической картины (увеличение надбровных и скуловых дуг, носа, ушных раковин, прогнатизм, резкое утолщение костей конечностей) и данных дополнительных методов исследования, включающих определение содержания в крови СТГ до и после нагрузки глюкозой, уровня ИРФ-I, а также визуализацию опухоли гипофиза (МРТ и/или КТ головного мозга).

Диагноз гипофизарного гигантизма ставят на основании ускоренного пропорционального роста скелета (превышающего 97-й перцентиль), наличия аденомы гипофиза, лабораторных данных (высокие показатели СТГ, ИРФ-I, отсутствие снижения СТГ на фоне нагрузки глюкозой менее 0,4 нг/мл).

Лечение. Сохраняющаяся сложность лечения данной патологии обусловлена запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Согласно международному соглашению, главной целью лечения акромегалии является увеличение продолжительности и повышение качества жизни больных акромегалией, которое включает:

- ликвидацию (резекцию или стабилизацию размеров) опухоли гипофиза;

- нормализацию содержания ГР и ИРФ-I до безопасного уровня;
- сохранение функциональной активности гипофиза;
- предупреждение рецидивов;
- уменьшение выраженности (стабилизация или обратное развитие) клинических симптомов заболевания.

Современные критерии ремиссии акромегалии следующие:

- уменьшение базального содержания СТГ менее 1,0 нг/мл;
- снижение уровня СТГ на фоне проведения ПГТТ < 0,4 нг/мл;
- нормализация уровня ИРФ-I в пределах возрастной нормы;
- отсутствие клинических признаков активности заболевания.

Основными факторами, определяющими выбор метода лечения, являются: размер и направление роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИРФ-I, возраст больного, тяжесть сопутствующей патологии. Существуют три метода лечения акромегалии (оперативный, лучевой и медикаментозный), приоритетность использования которых, по мере уточнения этиологии заболевания и появления новых медицинских технологий, менялась со временем.

В первую очередь это относится к *оперативному методу лечения*, который из операции «отчаяния» (при прогрессирующем хиазмальном синдроме или выраженной цефалгии) в настоящее время занял в лечении акромегалии лидирующие позиции. Это случилось благодаря разработке микрохирургической технологии селективной аденомэктомии трансназально-транссфеноидальным доступом с применением эндоскопической техники (рис. 2.29).

Эндоскопический видеомониторинг предоставляет хирургу возможность дифференцировать опухоль от нормальной ткани гипофиза и определять характер взаимоотношений аденомы с окружающими структурами. В случае радикального удаления опухоли у больных очень быстро наступает нормализация уровней СТГ и ИРФ-I, что сопровождается регрессом клинических проявлений заболевания.

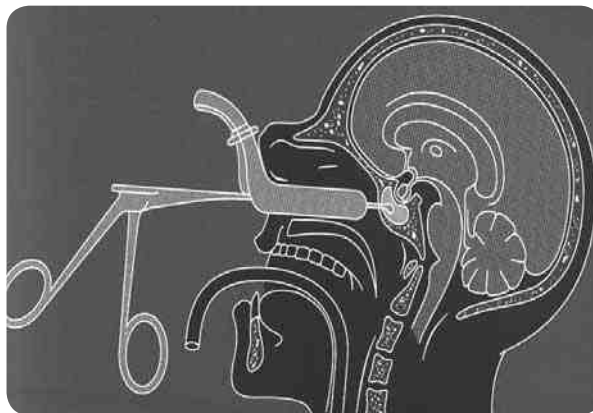


Рис. 2.29. Схема удаления опухоли гипофиза трансназальным транссфеноидальным доступом

Результаты оперативного вмешательства зависят в первую очередь от размеров опухоли и характера ее распространения. При наличии микроаденомы, локализуемой в пределах турецкого седла, частота ремиссии после операции составляет 80–90%, в то время как при макроаденоме с инвазивным экстраселлярным ростом радикальное удаление отмечается лишь в 45–55% случаев. Это указывает на необходимость ранней диагностики заболевания и скорейшего направления пациента на оперативное лечение. К прогностическим факторам эффективного хирургического пособия относятся: малый объем аденомы гипофиза без признаков инвазивного роста, содержание ГР менее 45 нг/мл, квалифицированный и опытный нейрохирург (более 50 транссфеноидальных операций в год). Напротив, значительные размеры опухоли, ее распространенность в кавернозные синусы и содержание ГР более 50 нг/мл считаются основными предикторами нерадикальности предстоящего оперативного пособия. Послеоперационные осложнения в условиях специализированного нейрохирургического стационара составляют менее 2%. К ним относятся: зрительные нарушения, менингит, назальная ликворея, несхаранный диабет, гипопитуитаризм.

Лучевая терапия на современном этапе заключается в использовании протонного облучения или стереотаксической радиохирургии (гамма-нож, линейные ускорители), воздей-

ствие которых на опухоль гипофиза носит локальный и безопасный для окружающих тканей характер. К сожалению, нормализация уровней СТГ и ИРФ-I после лучевой терапии наступает только спустя 5–10 и более лет. С учетом отсроченного эффекта от проведенного облучения, а также высокого риска развития осложнений (гипопитуитаризм, неврологические нарушения, лучевые некрозы, постлучевая энцефалопатия, снижение качества жизни и выживаемости) показания к лучевому лечению в настоящее время значительно сужены. По данным разных авторов, гипофизарная недостаточность после радиотерапии наступает приблизительно у 40–80% больных через 10 лет после проведенного облучения и требует заместительной терапии. Согласно международному консенсусу этот метод лечения рекомендуется использовать только при неэффективности оперативного вмешательства и/или медикаментозной терапии.

Медикаментозная терапия подразделяется на первичную и вторичную. *Первичная фармакотерапия* показана в следующих случаях:

- при проведении предоперационной подготовки;
- при отсутствии хирургической перспективы или при наличии противопоказаний к проведению оперативного вмешательства;
- при необходимости сохранения функционального состояния гипофиза в ситуации планирования беременности.

Целью проведения *вторичной медикаментозной терапии* является продолжение супрессивного воздействия или профилактика возможных рецидивов опухолевого роста. Вторичная фармакотерапия рекомендуется:

- при нерадикальной (или паллиативной) аденомэктомии;
- при лечении больных после радиотерапии до достижения ее результатов.

Из средств лекарственной терапии акромегалии в настоящее время наиболее широко используются пролонгированные аналоги соматостатина — октреотид и ланреотид, эффективность которых при длительном использовании (и при наличии чувствительности) может конкурировать с хирургическим лечением.

К настоящему времени в России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина.

А. Октреотид-содержащие

Препараты короткого действия для п/к введения — Сандостатин (Новартис Фарма, Швейцария), октреотид (ЗАО «Фармсинтез», Россия) — ампулы по 50 и 100 мкг/мл, октреотид (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) — ампулы по 50, 100 и 300 мкг/мл.

Препараты пролонгированного действия для в/м введения — Сандостатин ЛАР (Новартис Фарма, Швейцария), Октреотид-депо (ЗАО «Фармсинтез», Россия), Октреотид-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в дозировках 10, 20 и 30 мг/28 дней.

Б. Ланреотид-содержащие препараты

Препараты пролонгированного действия — Соматулин (Ipsen Biotech, Франция) 30 мг/10–14 дней в/м и Соматулин Аутожел (Ipsen Biotech, Франция) 120 мг/4–8 нед. п/к.

Сандостатин (октреотид) — первый клинически апробированный аналог соматостатина, используемый в клинической практике с середины 1980-х годов. Препарат в 45 раз сильнее нативного соматостатина, имеет высокое сродство ко 2-му подтипу рецепторов, среднее к 3-му и 5-му подтипам и практически не связывается с 1-м и 4-м подтипами соматостатиновых рецепторов (ССР). Продолжительность терапевтического действия составляет 8 ч, поэтому препарат вводится три раза в сутки п/к. Обычно разовая доза сандостатина составляет 100–200 мкг препарата. Использование сандостатина у чувствительных к препарату больных акромегалией приводит к быстрому и стойкому клиническому эффекту. Вслед за нормализацией гормональных и биохимических нарушений существенно сглаживается симптоматика заболевания: уменьшаются головная боль, отечность, потливость, боли в суставах, слабость. Нормализуется системное АД, улучшаются гемодинамические параметры.

Сандостатин ЛАР представляет собой субстанцию октреотида (10, 20, 30 мг), заключенного в биодеградирующие микросферы, состоящие из матрикса на основе полимера (DL-лактит-ко-гликолид). После внутримышечного

введения происходит постепенное высвобождение активного вещества из микросфер с последующей деградацией полимерной основы. Благодаря этому достигается пролонгация терапевтического действия после одной инъекции до 28 дней. При дозе препарата 10–30 мг терапевтическая концентрация Сандостатина ЛАР в крови сохраняется в течение 28 дней. Наивысшей разрешенной в РФ дозой препарата является 30 мг. Первичная доза Сандостатина ЛАР (Октреотид-депо, Октреотид-лонг ФС) составляет 20 мг/28 дней внутримышечно. Через 3 мес. в зависимости от содержания СТГ и ИРФ-I в крови дозу либо увеличивают до 30 мг/28 дней, либо уменьшают до 10 мг/28 дней. Следует отметить, что помимо антисекреторного влияния аналоги соматостатина обладают антипролиферативным действием, и потому при длительном применении у ряда больных наблюдается уменьшение объема опухолевой ткани (рис. 2.30).

Другой зарегистрированной в РФ оригинальной лекарственной формой пролонгированного аналога соматостатина (АС) является Соматулин Аутожель 120 мг (Ipsen Biotech, Франция), активным веществом которого является ланреотид. Благодаря своему химическому составу ланреотид принципиально отличается от октреотида. Введение в структуру соединения D-триптофана существенно увеличивает

стабильность, а D-аланина — избирательность действия молекулы.

Соматулин Аутожель 120 мг представляет собой перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. К достоинствам препарата относятся: отсутствие фармакологического носителя, большая длительностью действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из п/к депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой лекарственной формы, малый объем вводимого вещества и подкожный способ введения. Все это обеспечивает не только стабильный лечебный эффект, но и комфорт для пациентов. При этом простота инъекций исключает необходимость подключения квалифицированного персонала и позволяет вводить препарат в домашних условиях самостоятельно или с помощью близких. Положительным отличием Соматулина Аутожель также является возможность (при показаниях) увеличения интервала между инъекциями до 8 нед., что, безусловно, повышает степень свободы и качество жизни больных. Начальная доза Соматулина Аутожель составляет 120 мг/6 нед. глубоко подкожно. Если после 3-й инъекции содержание ГР и ИРФ-I остается повышенным, интервал между инъекциями сокращают до 4 нед. В случае нормали-

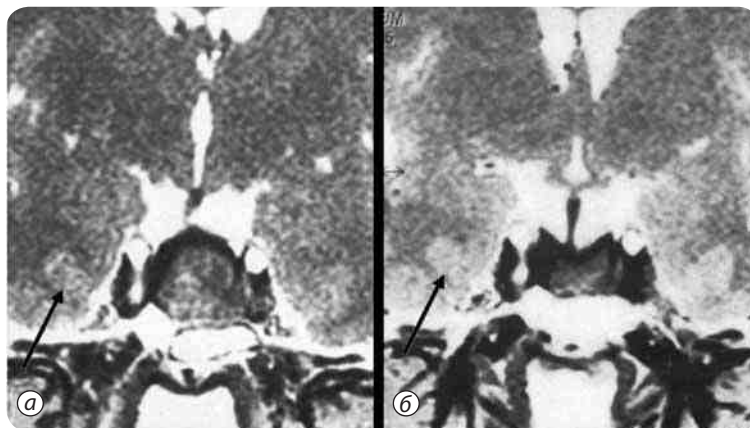


Рис. 2.30. Влияние аналогов соматостатина на размер аденомы гипофиза у больных акромегалией. Стрелкой отмечено уменьшение объема опухолевой ткани на фоне лечения

зации биохимических показателей интервал увеличивается до 8 нед.

Проведенные сравнительные исследования отмечают сходную терапевтическую эффективность Сандостатина ЛАР и Соматулина Аутожель при большей продолжительности лечебного действия последнего.

Лечение пролонгированными АС проводится или в комбинации с нейрохирургическим вмешательством (пред- и/или послеоперационно), или в качестве самостоятельной терапии. Использование АС при первичной медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется при бесперспективности или при наличии противопоказаний к проведению операции (непереносимость наркоза, кардиоваскулярные, респираторные нарушения и т.п.). Лекарственная терапия способствует нормализации уровня СТГ в 50%, а ИРФ-I — в 60% случаев с уменьшением объема опухоли до 50% от исходного.

К сожалению, у 30–40% больных выявляется первичная резистентность к АС, которая практически сохраняется как при пролонгации лечения, так и при увеличении дозы препарата. Наблюдаемые различия в чувствительности к АС объясняются многообразием морфологических форм ГР-секретирующих аденом и своеобразием плотности, аффинитета и экспрессии соматостатиновых и дофаминовых рецепторов в опухолевых клетках. Доказано, что снижение чувствительности к АС обусловлено уменьшением экспрессии 2-го подтипа ССР в опухолевых клетках, который играет ведущую роль в ингибировании секреции ГР. Отсюда важное значение приобретает поиск прогностических маркеров, позволяющих уже на амбулаторном уровне выявить особенности опухолевого построения и определить адекватную лечебную стратегию. Некоторые авторы предлагают использование короткого теста с октреотидом с определением динамики ГР. По нашему мнению, оптимальным способом предварительной оценки чувствительности к АС является определение динамики содержания ИРФ-I на фоне проведения 3-дневной пробы с октреотидом (100 мкг × 3 раза в день п/к), результаты которой коррелируют с эффективностью

продолжительного использования аналогов соматостатина. Снижение уровня ИРФ-I на фоне пробы менее 30% от исходного указывает на низкую экспрессию 2-го подтипа ССР в опухолевых клетках и, соответственно, резистентность к АС. Напротив, снижение уровня ИРФ-I более 60% от исходного указывает на хороший прогноз длительного использования аналогов соматостатина.

Побочные действия АС проявляются местными реакциями (припухлостью и высыпаниями в месте инъекции), небольшой брадикардией, проходящими болями в животе, тошнотой, метеоризмом, стеатореей. Эти эффекты наиболее выражены после первой инъекции и значительно сглаживаются при продолжении лечения.

Среди перспективных направлений медикаментозной терапии акромегалии следует упомянуть внедрение в клиническую практику пасиреотида — аналога соматостатина, обладающего более широким воздействием на ССР, а также создание химерных соединений, способных к комплексному воздействию на соматостатиновые и дофаминовые (D_2) рецепторы.

Пасиреотид (SOM230) связывается с 1-, 2-, 3- и 5-м подтипами ССР, демонстрируя меньший аффинитет с 2-м подтипом ССР по сравнению с октреотидом и ланреотидом, но большую аффинность с 1-, 3- и 5-м подтипами ССР. Благодаря этому пасиреотид, проявляя сходную эффективность у больных акромегалией, чувствительных к октреотиду, оказывает значимое антисекреторное и антипролиферативное воздействие у октреотид-резистентных больных. Использование пасиреотида ЛАР в дозе 40–60 мг/28 дней в течение года способствовало достижению биохимического контроля у 21% больных из группы ранее плохо компенсированных пациентов при приеме максимальных доз Сандостатина ЛАР (30 мг/28 дней). Уменьшение объема опухолевой ткани через 6 мес. составило 39,7% против 38,0% соответственно и было статистически незначимым. Несмотря на удовлетворительную переносимость, следует отметить, что у 65% больных, получавших пасиреотид ЛАР, наблюдалось нарушение углеводного обмена по сравнению с 18,4% пациен-

тов, получавших октреотид ЛАР, что снижает перспективы его широкого использования за пределами резистентной группы.

Наиболее перспективными препаратами из группы химерных соединений являются ВІМ-23А760 (допастатин) и ВІМ-23А781, обладающие высоким аффинитетом с 2-м и 5-м подтипами ССР, а также D₂-рецепторами и проявляющие сильное антисекреторное и антипролиферативное действие при лечении больных, частично резистентных к АС. В настоящее время эти соединения находятся в II фазе многоцентровых клинических испытаний, результаты которых помогут уточнить, в какой степени химерные молекулы смогут заменить депо-формы октреотида и ланреотида.

Агонисты дофамина. В середине 1970-х годов было установлено, что стимулятор дофаминергических рецепторов бромокриптин (парлодел) способен вызывать парадоксальное снижение уровня СТГ у 40–50% больных акромегалией. Клиническое улучшение проявлялось уменьшением головной боли, отечности мягких тканей, что отражалось в смягчении черт лица и уменьшении размеров кистей, стоп, снижении артралгий, потливости, артериального давления. Отмечались прекращение галактореи, нормализация менструального цикла с восстановлением фертильности у женщин, повышение либидо и потенции у мужчин. В настоящее время на смену парлоделу пришли селективные и пролонгированные агонисты D₂-дофаминовых рецепторов. К этой группе относятся хинаголид (норпролак) и каберголин (достинекс), которые обладают более выраженным клиническим эффектом и меньшими побочными свойствами. Хинаголид в суточной дозе 0,3 мг/сут способен вызвать нормализацию уровней СТГ и ИРФ-I примерно у 40–50% больных. Каберголин обладает более продолжительным периодом действия (до 72 ч) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем предыдущие препараты. При назначении препарата в дозе от 1 до 3,5 мг в неделю у 60–70% больных наблюдается достоверное снижение уровня ИРФ-I, а в 30–50% случаев — его полная нормализация.

Избирательность действия агонистов дофамина объясняется их преимущественным воз-

действием на определенный тип опухолевой ткани, клетки которой содержат D₂-рецепторы. Именно такие опухоли (соматопролактиномы, маммосоматотропиномы), продуцирующие как СТГ, так и пролактин, оказались наиболее чувствительными к действию препаратов этой группы. Например, у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией продолжительный (более 3 лет) прием каберголина способствовал снижению уровня СТГ до безопасного уровня у 64% больных, уменьшению размеров аденомы гипофиза в 55% случаев. Среди побочных действий препаратов этого ряда сообщается о желудочно-кишечных расстройствах, нарушениях сна, ортостатической гипотонии, аритмиях, периферическом вазоспазме. Все эти проявления регистрируются на начальных этапах лечения и носят преходящий характер.

Ингибиторы рецепторов СТГ. Перспективным направлением медикаментозного лечения акромегалии является использование препаратов, вызывающих конкурентное ингибирование рецепторов периферических тканей к гормону роста. Пегвисомант (Сомаверт) представляет собой генно-инженерный аналог эндогенного гормона роста, претерпевший девять аминокислотных мутаций, изменивших его связывающую способность. Использование пегвисоманта у больных акромегалией позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ в крови вне зависимости от его реальных значений и цитологических особенностей опухоли гипофиза. Показанием для использования пегвисоманта служит отсутствие эффективности или непереносимость аналогов соматостатина у больных акромегалией после нерадикально проведенной селективной аденомэктомии. Лечение рекомендуют начинать с нагрузочной дозы (40–80 мг подкожно). Последующая титрация производится с дозы 10 мг/сут п/к под ежемесячным контролем содержания ИРФ-I с шаговым повышением (при необходимости) дозы на 5 мг. Максимальная доза препарата составляет 40 мг/сут. Адекватность терапевтической дозировки оценивается по содержанию ИРФ-I, которое, во избежание развития ятрогенной соматотропной недостаточности, должно находиться в пределах 50–

75% от верхней границы возрастной нормы. Как правило, прием пегвисоманта уже через 2–3 нед. способствует значительному регрессу клинических симптомов, а через 3 мес. — нормализации уровня ИРФ-I у 97% больных. Среди побочных эффектов при приеме пегвисоманта отмечены: гиперемия в месте инъекций препарата, легкая тошнота, в отдельных случаях — преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз.

На современном этапе развития медицины в арсенале эндокринологов имеются реальные возможности для оперативной диагностики, скрупулезного обследования и адекватного лечения больных акромегалией с учетом возрастнo-половых и клинических особенностей течения заболевания. Основными слагаемыми успешного лечения акромегалии на современном этапе являются:

- ранняя диагностика заболевания (на стадии курабельности), которая предполагает проведение активного популяционного скрининга в группах наибольшего риска;
- высокоэффективные методы лечения и лекарственные препараты;
- дифференцированный подход в выборе лечебного пособия с учетом возрастных и патоморфологических особенностей опухолевого процесса;
- оптимальные схемы комбинированного лечения;
- преемственность в соблюдении лечебной стратегии.

Прогноз. Прогноз заболевания зависит от своевременности выявления и успешности лечения заболевания. К негативным прогностическим факторам относятся: молодой возраст дебюта заболевания, большие размеры опухоли гипофиза, высокая секреторная активность, большая длительность заболевания и наличие серьезных системных нарушений. При отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения смертность при акромегалии в 2–4 раза превышает таковую в общей популяции, что прямо коррелирует с продолжительностью периода патологического повышения уровней СТГ и ИРФ-I в крови. Отмечено: чем выше уровни СТГ и ИРФ-I, и чем больше длитель-

ность заболевания, тем меньше продолжительность жизни больных.

При «мягкой форме» акромегалии с замедленным опухолевым ростом прогноз относительно благоприятный. Важным условием является скорейшее достижение клинико-биохимической ремиссии, обеспечивающее профилактику системных и обменных нарушений. При агрессивном развитии опухолевого процесса (у больных со слабогранулированными и смешанными опухолями) прогноз менее благоприятный, что обусловлено ускоренным и инвазивным ростом опухолевой ткани с развитием интраселлярной и интракраниальной компрессии, устойчивостью к проводимой терапии и склонностью к рецидивированию. К независимым предикторам преждевременной смерти относят: кардиоваскулярные нарушения; артериальную гипертензию; сахарный диабет; сохраняющиеся, несмотря на проводимое лечение, высокие уровни ГР и ИРФ-I; большую продолжительность активной стадии; пожилой возраст пациентов.

Литература

- Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. — М.: УП Принт, 2011. — 344 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1056 с.
- Акромегалия / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — Тверь: Триада, 2009. — 546 с.
- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Гитель Е.П. и др. Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении ГР-продуцирующих опухолей: Учебно-методическое пособие. — М.: Печатный двор, 2008. — 117 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 74–88.
- Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 37 (1). — P. 101–120.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2558–2573.
- Giustina A., Barkan A., Chanson P. et al. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31. — P. 820–838.

- Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D.* A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 89–95.
- Dekker O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al.* Mortality in acromegaly: a metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 61–67.
- Ben-Shlomo A.* Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 6 (2). — P. 67–69.
- Horvath E., Kovacs K.* Pathology of Acromegaly // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 83. — P. 161–165.
- Shimon I., Cohen Z.R., Ram Z. et al.* Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients // *Neurosurgery.* — 2001. — Vol. 48. — P. 1239–1243.
- Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 374–378.
- Mercado M., Borges F., Bouterfa H. et al.* A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* — 2007. — Vol. 66. — P. 859–868.
- Ferone D., Saveanu A., Culler M.D. et al.* Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156 (1). — P. 23–28.

2.5. Соматотропная недостаточность (О.Ю. Латышев)

Соматотропная недостаточность — гетерогенная группа заболеваний, основным клиническим проявлением которых является патологическая задержка роста, возникающая в результате нарушения секреции или действия ГР. Своевременная диагностика соматотропной недостаточности имеет большое значение, так как терапия препаратами ГР позволяет достигнуть нормального конечного роста.

Исторические данные. Впервые человеческий ГР был выделен из гипофиза в 1956 г. Спустя 20 лет, в 80-х годах прошлого века, была расшифрована его биохимическая структура. С момента открытия ГР начался новый период в лечении пациентов с нарушением роста. Вначале использовался препарат, полученный из человеческого гипофиза. В целом результаты лечения оставались неудовлетворительными. Более того, был установлен повышенный риск

развития болезни Крейтцфельда—Якоба. На фоне совершенствования фармакологических технологий с 1985 г. стало возможным производить гормон роста генно-инженерным способом. В последние годы расширяется спектр заболеваний, подлежащих терапии гормоном роста, что открывает перспективы улучшения конечного роста у пациентов с другими формами задержки роста. В России, как и во многих странах мира, в 2005 г. принят Национальный консенсус по диагностике и лечению соматотропной недостаточности.

Эпидемиология. Соматотропная недостаточность является одной из основных эндокринных причин задержки роста. На ее долю в структуре низкорослости приходится около 8–10%. Соматотропная недостаточность регистрируется с частотой 1:4000–1:10 000 новорожденных.

Этиология и патогенез. Заболевание является мультифакториальным, так как различные нарушения в системе ГР—тканевые ростовые факторы—органы-мишени могут привести к задержке роста. Понимание этиологии и патогенетических механизмов развития заболевания невозможно без представления о регуляции роста, месте гормона роста в этом процессе.

Рост тела в длину представляет собой сложный процесс, находящийся под контролем большого количества генетических, гормональных, метаболических и внешнесредовых факторов.

Основными гормональными факторами, регулирующими процесс роста, являются гормоны щитовидной железы, ГР (действующий через систему тканевых ростовых факторов — ИРФ-I, II) и эстрогены. ГР секретируется соматотропными клетками аденогипофиза. Секреция ГР находится под строгим гормональным контролем. Стимуляторами секреции ГР являются релизинг-гормон ГР и грелин. Угнетает секрецию ГР соматостатин. Секреция ГР находится в тесной взаимосвязи с ИРФ-I. ИРФ-I секретируется в печени под влиянием ГР. В свою очередь, ИРФ-I влияет на продукцию аденогипофизом ГР, который оказывает непосредственное влияние на процесс роста и созревания костной ткани. Кроме того, под влиянием ГР усиливается продукция ИРФ-I и II, что также приво-

дит к ускорению линейного роста. ГР и ИРФ-I действуют на костную и соединительную ткань, усиливают в них синтез коллагена и повышают активность хондробластов и хондроцитов.

Процесс роста находится под генетическим контролем. В настоящее время идентифицировано большое количество генов, продукты которых принимают участие в осуществлении процесса роста. Расшифрован ген ГР, расположенный на длинном плече хромосомы 17; ген релизинг-фактора ГР и его рецепторов; ген ИРФ-I и его рецептора; гены ИРФ-связывающих белков, а также гены, участвующие в эмбриогенезе гипофиза (*PIT-1*, *Prop-1*, *Hesx-1*).

Принимая во внимание механизм гормональной регуляции роста, возможны следующие патогенетические механизмы формирования низкорослости, связанные с патологией соматотропного гормона.

- Нарушение секреции релизинг-гормона ГР на уровне гипоталамуса.
- Нарушение продукции ГР аденогипофизом или секреция биологически неактивного ГР. Нарушение продукции ГР может иметь врожденный характер и определяться повреждением головного мозга (аплазия/гипоплазия гипофиза, дисгенезия турецкого седла, синдром «пустого» турецкого седла, септо-оптическая дисплазия, голопрозэнцефалия, энцефалоцеле) или дефектами генов, отвечающих за продукцию гормона. Нарушение секреции ГР может возникать в результате развития опухоли в области гипофиза. В детском возрасте наиболее частой опухолью является краниофарингиома. У взрослых пациентов — аденома гипофиза, глиома, астроцитомы, герминомы.
- Снижение чувствительности к ГР/нарушение секреции ИРФ-I.
- Снижение чувствительности тканей-мишеней к ИРФ-I.

Патологическая анатомия. Принимая во внимание, что в части случаев дефицита ГР лежат дефекты гипоталамо-гипофизарной области, возможно выявление таких патологических состояний, как: триада гипофизарных аномалий (гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, разрыв ножки гипофиза), апла-

зия/гипоплазия гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, септо-оптическая дисплазия.

В части наблюдений выявляются признаки заболеваний, ведущих к повреждению гипоталамо-гипофизарной системы и, следовательно, нарушению секреции ГР — опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, аденома гипофиза, глиома, астроцитомы), гистиоцитоз X и др.

Классификация. В настоящее время единой классификации данного патологического состояния нет. Выделяют врожденный и приобретенный варианты дефицита ГР. По уровню поражения — центральный и периферический варианты. Центральный вариант предполагает нарушение продукции ГР на уровне гипоталамуса и гипофиза. К периферическому варианту относят случаи резистентности к ГР, резистентности к ИРФ-I, продукцию биологически неактивного ГР, дефекты синтеза/транспорта ИРФ-I. В зависимости от характера наследования разграничивают наследственный и спорадический варианты. На основании результатов поиска причины заболевания выделен органический и идиопатический дефицит ГР. Если в процессе обследования установлена причина дефицита ГР, то данное состояние расценивается как органическое. В основе органического варианта дефицита ГР лежат дефекты генов, отвечающих за продукцию и действие ГР, а также заболевания ЦНС. Если в ходе обследования причина дефицита ГР не выявлена, то такой вариант рассматривают как идиопатический.

Клиническая картина. Основное проявление соматотропной недостаточности — патологическая задержка роста. Задержка роста при дефиците ГР носит пропорциональный характер. При врожденном варианте дефект роста возникает с раннего возраста, в случае приобретенного варианта — с момента развития патологического процесса. Для пациентов с дефицитом ГР характерен лицевой дизморфизм — преобладание мозгового черепа над лицевым, что имитирует гидроцефальный синдром. Одним из специфических проявлений служит гипогликемия, клиническим эквивалентом которой может быть судорожный синдром. При сопутствующем дефиците других гормонов аденоги-

пофиза имеют место клинические проявления гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, несахарного диабета.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагностический алгоритм для выявления соматотропной недостаточности состоит из нескольких последовательных этапов:

- анализ роста;
- исключение других патологических состояний, способных вызвать задержку роста;
- подтверждение дефицита ГР путем проведения стимуляционных проб, которые играют ведущую роль в диагностике дефицита ГР.

Гормональные диагностические пробы. «Золотым» стандартом в диагностике соматотропной недостаточности считаются стимуляционные пробы. Перед проведением стимуляционных проб необходимо исключить другие причины задержки роста. Необходимость проведения данных методов исследования определяется пульсовым характером секреции ГР. Так, ГР более интенсивно секретируется в ночное время, особенно во время быстрой фазы сна. Пульсовая секреция ГР усиливается в период полового созревания. Продукция ГР увеличивается в ответ на стресс и гипогликемию. Гипергликемия, напротив, снижает секрецию ГР. Пульсовой характер секреции не позволяет при однократном определении сделать достоверное заключение о секреции ГР. Разработано несколько вариантов тестов с инсулином, глюкагоном, клофелином, соматолиберинем и другими фармакологическими агентами. В России проводятся стимуляционные пробы с инсулином и клофелином. В основу тестов положен общий принцип: введение препарата, стимулирующего секрецию ГР, и многократное определение уровня ГР в сыворотке после введения препарата. Секреция ГР считается нормальной при повышении уровня ГР после стимуляции более 10 нг/мл. Дефицит ГР диагностируется при максимальном выбросе менее 10 нг/мл. Тотальный дефицит ГР диагностируется при получении на пробе результата менее 3 нг/мл. Уровень ГР от 3 до 10 нг/мл определяется как парциальный дефицит ГР.

Максимальной чувствительностью обладает инсулиновый тест. Вызванная введением ин-

сулина гипогликемия стимулирует секрецию ГР посредством супрессии выработки соматостатина. Применяется инсулин короткого действия в дозе 0,05–0,1 ЕД/кг внутривенно. Противопоказания к проведению теста: эпилепсия, задержка нервно-психического развития, возраст моложе 5 лет.

Еще один вариант диагностической пробы — тест с клонидином (клофелином). Клонидин повышает секрецию рилизинг-гормона ГР на уровне гипоталамуса, усиливая тем самым выработку ГР. К побочным эффектам относят артериальную гипотензию и сонливость.

Одной из проблем применения стимуляционных тестов является их низкая воспроизводимость (возможно получение разных результатов у одного и того же пациента при проведении теста в разное время или использовании разных тестов). Это определяет необходимость получения положительного результата двух тестов для подтверждения соматотропной недостаточности в большинстве клинических ситуаций. Однако в части случаев достаточно получения одного положительного результата. К таким случаям относят: значительное отставание в росте (более 3 стандартных отклонений) в комбинации с низким уровнем ИРФ-I; дефицит нескольких других гормонов аденогипофиза; триада патологических изменений ЦНС в виде гипоплазии аденогипофиза, эктопии нейрогипофиза, аплазии гипофизарной ножки.

В ходе проведения тестов используется нефизиологическая стимуляция секреции гормона роста, и, следовательно, тесты не совсем адекватно отображают содержание гормона роста в организме. Данного недостатка лишены такие методики оценки секреции гормона роста, как 24-часовое определение количества гормона роста и спонтанная ночная секреция ГР. Определение суточной секреции ГР является дорогостоящим исследованием и, как правило, используется в научных исследованиях. Определение секреции ГР в период сна используется несколько чаще.

Определенные трудности в интерпретации стимуляционных тестов возникают в период полового созревания в случае отсутствия у па-

циента вторичных половых признаков. Для дифференциальной диагностики между дефицитом ГР и синдромом позднего пубертата возможно проведение короткого курса андрогенов/эстрогенов перед выполнением стимуляционных проб. Так, при отсутствии вторичных половых признаков в возрасте полового созревания мальчикам в течение трех дней перед проведением пробы вводятся препараты тестостерона в дозе 100–200 мг. Для этой же цели девочкам назначаются препараты эстрогенов (например, этинилэстрадиол в дозе 20 мг/сут). Необходимость насыщения пациентов половыми стероидами продолжает обсуждаться.

Еще одним методом выявления дефицита ГР является определение ИРФ-I и ИРФ-СБЗ. Диагностическое значение имеет сочетание низкого уровня ИРФ-I с результатом стимуляционных тестов. В этом случае можно подозревать патологию рецепторов ГР. При нормальной секреции ГР по данным стимуляционных тестов, но низком уровне ИРФ-I проводят тест на генерацию ИРФ-I. Суть метода заключается в определении уровня ИРФ-I до и после короткого курса ГР. Отсутствие адекватного ответа позволяет предполагать нечувствительность рецепторов к ГР.

Основная задача первого этапа — подтвердить патологический характер нарушения роста, отобрать пациентов для проведения стимуляционных проб. Существует несколько способов оценки роста.

Рост пациента сравнивают с показателями, представленными на перцентильных кривых роста. На перцентильных кривых роста приведены данные о росте от 3-го до 97-го перцентиля в зависимости от пола и возраста. Перцентиль демонстрирует, какой процент детей данного пола и возраста в популяции имеет рост ниже показателя обследуемого пациента. За нормальные значения роста принимаются показатели, располагающиеся между 3-м и 97-м перцентилями. Значения роста, располагающиеся ниже 3-го перцентиля, рассматриваются как задержка роста.

Для оценки роста используется такой показатель, как коэффициент стандартного отклонения. Коэффициент стандартного отклонения

показывает, на сколько рост ребенка отличается от среднего роста для данного пола и возраста. Для расчета этого показателя используются таблицы, где представлены данные о средних значениях и средних отклонениях роста во все возрастные периоды с учетом пола. Расчет коэффициента стандартного отклонения (SDS роста) осуществляется по формуле:

$$\text{SDS роста} = (\text{истинный рост} - \text{средний рост для данного пола и возраста}) / \text{стандартное отклонение роста для данного пола и возраста.}$$

Статистически 95% нормальных значений роста располагается в интервале ± 2 стандартных отклонения. Показателю «-2» стандартных отклонения соответствует 3-й перцентиль на кривой роста. Патологическим считается отклонение SDS роста более чем на 2 стандартных отклонения.

Следующий этап анализа — оценка скорости роста. Для определения этого показателя необходимо иметь точные сведения о росте пациента за определенный промежуток времени. Наиболее информативен анализ темпов роста в возрастном промежутке от 4 до 9–10 лет, т.е. до начала полового созревания. Именно в это время скорость роста определяется главным образом уровнем ГР. Скорость роста не должна составлять менее 4–5 см в год. Сложность представляет анализ темпов роста в пубертатном периоде, так как в этом возрастном промежутке скорость роста сопряжена со временем начала и скоростью полового созревания. В то же время возраст начала и завершения полового развития очень вариабельный показатель. Для точности анализа необходимо рассчитывать коэффициент стандартного отклонения скорости роста.

Следует сопоставлять рост ребенка с ростом родителей, что позволяет оценить вклад генетических факторов. С этой целью на графике роста пациента наносят показатели роста родителей. При этом на ростовом графике девочек откладывают рост матери, а из роста отца вычитают 13 см. На ростовой график мальчиков наносят рост отца, а к росту матери прибавляют 13 см. Производят сопоставление перцентильного показателя роста ребенка с показателями

родителей. Кроме того, рассчитывают такой показатель, как «целевой рост». Целевой рост определяется по формуле: (рост отца + рост матери \pm 13 см) / 2 см. При расчете показателя у девочек отнимают 13 см, у мальчиков, напротив, прибавляют. Полученная цифра дает представление о генетически обусловленном росте ребенка. В норме целевой рост может колебаться в пределах \pm 8–10 см.

Для диагностики дефицита ГР важную роль играет оценка степени созревания скелета. Существует несколько способов оценки костного возраста: Грейлиха—Пайла, Таннера—Уайтхауза. Во всех случаях анализ проводится по рентгенограмме кистей рук с лучезапястным суставом, у новорожденных детей оценивают снимок коленного сустава и стопы. Наиболее распространен метод Грейлиха—Пайла. В этом случае определение костного возраста основано на сопоставлении рентгенологического изображения левой кисти с лучезапястным суставом с фотографиями и описаниями рентгенограмм, представленными в атласе. Способ Таннера—Уайтхауза предполагает оценивать степень зрелости 20 центров окостенения, используя описания и рисунки. Далее по предложенной формуле рассчитывается костный возраст.

В процессе созревания костной ткани принимают участие соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы и половые гормоны. Отставание костного возраста от хронологического более чем на 2 года или более чем на 2 SD расценивается как значимое и позволяет предполагать дефицит гормона роста, тиреоидных и половых гормонов. Вместе с тем замедление созревания костной ткани может возникать и при других патологических состояниях. Данные о созревании костной ткани можно использовать для прогноза возможного конечного роста.

Анализ роста позволяет сформировать группу пациентов, требующих уточнения причин задержки роста, и в том числе исключения дефицита ГР. Показанием к исключению дефицита ГР являются:

- отставание в росте более 2 стандартных отклонений или рост ниже 3-го перцентиля;
- снижение скорости роста;
- нарушение созревания костной ткани.

Дифференциально-диагностический ряд включает обширную группу эндокринных и не-эндокринных заболеваний, сопровождающихся задержкой роста.

Для дифференциальной диагностики причин задержки роста большое значение имеет представление о регуляции процесса роста в разные возрастные периоды. Выделение отдельных возрастных периодов позволяет целенаправленно проводить поиск причин нарушения роста.

Наиболее интенсивно процессы роста происходят в период внутриутробного развития. Рост плода определяется функцией плаценты. Именно через нее поступают энергетический и пластический материал для роста. В регуляции роста в этот период принимают участие ИРФ 1-го и 2-го типа, фактор роста фибробластов, инсулин. Дети с низким весом и ростом по отношению к сроку гестации составляют группу риска развития низкорослости. Низкий рост при рождении характерен для детей с генетически обусловленными формами низкорослости.

После рождения сохраняются высокие темпы роста. Так, за первый год ребенок прибавляет не менее 50% от роста при рождении. За второй год жизни прибавка в росте составляет 10–12 см или 15% от роста в год. На третьем году темпы роста составляют 8–10 см или 10% от роста в 2-летнем возрасте. Скорость роста прогрессивно снижается к 4 годам. С этого времени до момента полового ростового скачка средняя скорость роста составляет 5–5,5 см в год. Главную роль в осуществлении процесса роста с момента рождения до периода полового созревания играют гормоны щитовидной железы и соматотропный гормон. В этом возрастном промежутке, как правило, диагностируется соматотропная недостаточность.

В постнатальном периоде скорость роста постепенно снижается вплоть до момента «пубертатного» ростового скачка. На пубертатный период приходится формирование 15–20% конечного роста. Ускорение темпов роста в период полового созревания обеспечивается повышенной секрецией ГР. Стимуляция секреции ГР осуществляется эстрогенами. Эстрогены

также обеспечивают созревание костной ткани, закрытие зон роста и прекращение линейного роста. Отмечены гендерные различия в характере роста в период полового созревания. У девочек ускорение роста начинается с момента развития молочных желез, максимальная скорость роста приходится на вторую стадию полового развития по шкале Таннер. У мальчиков пубертатный скачок роста возникает позднее, на третьей стадии полового развития. Нарушение процесса роста в период полового развития может быть сопряжено с нарушением полового созревания.

Одним из состояний, исключаемых в первую очередь, является *гипотиреоз*. Задержки роста, возникающие при дефиците тиреоидных гормонов, характеризуются диспропорциональным телосложением в сочетании с другими проявлениями дефицита тироксина — сухостью кожи, запорами, анемией, задержкой нервно-психического развития.

К эндокринным заболеваниям, протекающим с задержкой роста, относят *синдром гиперкортицизма*. Характерными клиническими проявлениями являются диспластическое ожирение с накоплением подкожной жировой клетчатки в области груди, живота, округлое лицо, мышечная слабость, артериальная гипертензия, гипергликемия, трофические изменения кожи, задержка полового развития. Снижение скорости роста служит важнейшим признаком гиперкортицизма в детском возрасте.

Синдром позднего пубертата (конституциональная задержка роста и полового созревания) — одно из состояний, проявляющееся задержкой роста и требующее дифференциальной диагностики с соматотропной недостаточностью. Основными клиническими проявлениями являются задержка полового созревания и отставание в росте. Ретроспективный анализ показывает, что у пациента задержка роста отмечается еще до периода полового созревания в возрасте 2–3 лет. В нейтральном периоде скорость роста нормализуется. Имеет место позднее начало полового созревания и, следовательно, запаздывает пубертатный ростовой скачок. При этом отмечается задержка костного созревания, костный возраст, как правило, соответ-

ствует росту ребенка. В итоге пациенты имеют нормальное половое развитие и нормальный конечный рост, приходящиеся на более поздний возрастной период. Как правило, подобные особенности роста и полового развития отмечаются у родителей пациента.

Семейная низкорослость — нарушение роста у ребенка из семьи низкорослых родителей. Согласно современным исследованиям, низкорослыми считаются родственники, чей рост отличается от нормы на 1,5 SD и более. Для мужчин эта цифра равна 165 см и ниже, для женщин — 154 см и ниже.

Предложено объединить синдром позднего пубертата и семейную низкорослость в одну классификационную рубрику — идиопатическая низкорослость, так как при этом варианте патологии нет дефицита ГР.

Еще одна причина низкорослости — внутриутробная задержка роста (дети, рожденные с низкой массой тела для гестационного возраста). К такой категории относятся дети, рост которых при рождении отличается на 2 SD и более от нормы и/или масса тела менее 2500 г (срок гестации 37 нед. и более).

К низкорослости приводит ряд генетических заболеваний. Из них чаще встречаются синдромы Шерешевского—Тернера, Нунана, Рассела—Сильвера, Сикеля.

Синдром Шерешевского—Тернера относится к частым причинам низкорослости, характеризуется фенотипическими проявлениями с полным или частичным отсутствием одной половой хромосомы во всех или в части клеток. Основные клинические проявления — гипергонадотропный гипогонадизм и задержка роста. Согласно европейским рекомендациям (2000), девочки с ростом ниже 2 SD и характерным фенотипом, а также все пациентки с отклонением в росте более 2,5 SD подлежат обязательному цитогенетическому обследованию.

К задержке роста приводит ряд соматических заболеваний, в том числе пороки развития органов и систем, сопровождающиеся нарушением их функций (сердечная, легочная недостаточность); состояния, характеризующиеся нарушением процессов переваривания и всасывания питательных веществ. Одно из таких

заболеваний — целиакия. Целиакия — хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическими повреждениями слизистой оболочки тонкой кишки глютенем, нарушающими пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением повреждения при устранении из пищи глиадина пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя, овса. Для подтверждения диагноза определяют антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе, проводят биопсию тонкого кишечника, исследуют генетические маркеры заболевания.

Одной из причин низкорослости являются аномалии развития костной ткани — ахондроплазия, гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия. Характерной чертой этих заболеваний является диспропорциональное строение скелета. Для подтверждения диагноза проводят рентгенологические исследования разных отделов скелета, консультируют пациента у генетика, ортопеда, для некоторых вариантов заболевания разработаны молекулярно-генетические методы исследования.

Лечение. Основным способом лечения соматотропной недостаточности является введение гормона роста. В детском возрасте до закрытия зон роста ГР используется в ростовой дозе. Препарат вводится 6–7 дней в неделю подкожно в вечернее время. Доза колеблется от 0,17 до 0,3 мг/кг/нед.

Терапия ГР не начинается в случае активно-го опухолевого процесса, как впервые выявленного, так и рецидива ранее диагностированного заболевания. Начинать терапию ГР можно не ранее чем через 1–2 года после излечения опухоли. Если есть подозрение на наличие опухоли, терапию ГР необходимо приостановить. Противопоказанием к использованию ГР является конечная стадия диабетической микроангиопатии. Некоторые генетические синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития онкологического заболевания (синдром Блюма, Фанкони, Дауна), также служат противопоказанием для терапии ГР.

Основными показателями эффективности терапии ГР являются рост и скорость роста. Контроль терапии ГР заключается в регуляр-

ном анализе роста, костного созревания, содержания ИРФ-I. Уровень ИРФ-I прямо коррелирует с изменением SDS роста. Пациенты с более высоким уровнем ИРФ-I вне зависимости от дозы ГР растут быстрее.

Терапия ГР в ростовой дозе прекращается при:

- достижении социально-приемлемого роста;
- завершении роста (рост менее 1–2 см в год; костный возраст соответствует 15–16 годам у женщин и 16–17 годам у мужчин).

После завершения терапии в большинстве случаев требуется проведение повторного тестирования. Необходимость повторного тестирования определяется тем, что в части случаев на фоне полового созревания секреция ГР восстанавливается. Пробы повторно не проводятся при наличии органического заболевания ЦНС или генетических дефектов. Если дефицит подтверждается при повторном тестировании, то у взрослых пациентов продолжают вводить ГР в меньшей (метаболической) дозе. Длительная терапия после достижения финального роста обусловлена множественными метаболическими эффектами ГР.

Выделяют следующие побочные эффекты ГР: головная боль, рвота, повышение температуры, отеки, синдром, парестезии, гиперпигментация кожи. Развитие побочных эффектов, как правило, обусловлено неадекватно высокой дозой ГР.

При использовании ГР в детской практике спектр побочных эффектов несколько иной: транзиторная внутричерепная гипертензия, гинекомастия, эпифизеолиз головки бедренной кости.

Обсуждается проблема терапии ГР и риска развития онкологических заболеваний. Представлены данные о том, что уровень ИРФ-I коррелирует с риском развития рака молочных желез и простаты. Известны данные о том, что пациенты с акромегалией имеют повышенный риск формирования рака кишечника. В целом исследования не доказали повышение риска онкологических заболеваний у пациентов, получавших в детском возрасте терапию гормоном роста.

Известно, что ГР обладает контринсулярным эффектом. Отмечено повышение уровня инсулина, как базального, так и после нагрузки глюкозой, что определяется снижением чувствительности к инсулину. Однако большинство исследований показывает отсутствие роста заболевших сахарным диабетом на фоне лечения ГР.

В последние годы разработаны и внедряются в практику препараты ИРФ-I, используемые как при дефиците ГР, так и главным образом при нарушении синтеза ИРФ-I.

В комплексной терапии соматотропной недостаточности для улучшения конечного роста могут использоваться аналоги ГнРГ или ингибиторы фермента ароматазы. У пациентов с плохим прогнозом конечного роста предлагается дополнительно использовать аналоги ГнРГ для замедления полового созревания, снижения скорости созревания костной ткани и улучшения прогноза конечного роста.

При дефиците других гормонов гипофиза (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, несахарный диабет) проводится заместительная терапия этих патологических состояний.

Профилактика. Первичной профилактики соматотропной недостаточности не разработано. Вторичная профилактика подразумевает раннюю диагностику заболевания, что достижимо только при условии регулярных и точных измерений роста ребенка.

В некоторых странах проводится скрининг на врожденный гипотиреоз на основании оценки уровня тироксина. В ходе такого варианта скрининга возможно выявление вторичного и третичного гипотиреоза. Следовательно, возникает возможность формирования группы риска и раннего выявления дефицита других гормонов гипофиза, в том числе соматотропного. Так, по данным D.A. van Tijn и соавт., при обследовании 15 пациентов с вторичным гипотиреозом, установленным по результатам неонатального скрининга, уже к возрасту 2,5 года у 60% пациентов диагностирована соматотропная недостаточность.

Прогноз. Введение в практику препаратов генно-инженерного ГР значительно улучшило

прогноз у пациентов с соматотропной недостаточностью. Пациенты с дефицитом гормона роста, получающие адекватную и своевременную заместительную терапию, достигают как минимум социально-приемлемого роста. В большинстве случаев конечный рост сопоставим с генетически обусловленным.

Литература

- Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.
- Касаткина Э.П. Идиопатическая низкорослость: нозологическая структура, терминология, возможности терапии // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. — № 4. — С. 54–56.
- Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М., 2005.
- Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор ИТ Студио, 2002. — 232 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1056 с.
- Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 342 с.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 302 с.
- Шандин А.Н., Петеркова В.А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. — № 4. — С. 36–44.
- Krysiak R., Gdula-Dymek A., Bednarska-Czerwinska A., Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults // Pharmacological reports. — 2007. — Vol. 59. — P. 500–516.
- Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.C. et al. Recommendation for the diagnosis and management of Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86 (7). — P. 3061–3069.
- Shulman D.I., Francis G.L., Palmert M.R., Eugster E.A. Use of aromatase inhibitors in children and adolescent with disorders of growth and adolescent development // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121 (4). — P. e975–e973.
- Clayton P.E., Cianfarini S., Czernichow P. et al. Management of child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Society of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 804–810.

2.6. Несахарный диабет (В.С. Пронин, В.В. Потемкин)

Несахарный диабет (НСД) — клинический синдром, проявляющийся экскрецией большого количества мочи с низкой относительной плотностью, дегидратацией и жаждой. В основе заболевания лежит патологическое снижение биологического действия антидиуретического гормона (АДГ, аргинин-вазопрессина), приводящее к снижению способности почек концентрировать мочу.

Исторические данные. Своим названием (несахарный диабет, *diabetes insipidus*) заболевание обязано Томасу Уиллису, который в 1674 г. обратил внимание на то, что у ряда больных с клиническими проявлениями сахарного диабета (полиурией, дегидратацией и жаждой) отсутствует сладкий вкус мочи (*insapo* — лишенный вкуса). Так была выделена категория больных НСД. Семейную форму центрального несахарного диабета впервые описал в 1841 г. Лакомб. Позднее была установлена причинная связь НСД с поражениями ЦНС и задней доли гипофиза, сопровождающимися снижением продукции вазопрессина, исполняющего важную роль в поддержании водно-электролитного баланса в организме.

Эпидемиология. Заболеваемость составляет 1 случай на 100 000 человек в год, болезнь может развиваться у людей любого возраста, но чаще возникает в возрасте от 20 до 40 лет. Половых различий в распространенности заболевания не выявлено.

Этиология и патогенез. Причинами возникновения центрального (гипоталамо-гипофизарного) несахарного диабета являются либо врожденные (первичные), либо приобретенные (вторичные) патологические процессы, вызывающие поражение гипоталамо-гипофизарной области. Врожденные формы НСД встречаются крайне редко. Примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов этиология центральной формы НСД остается невыясненной (идиопатический НСД).

Повреждение супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, а в ряде случаев и ножки гипофиза, по которой вазопрессин и окситоцин перемещаются в заднюю долю

гипофиза, приводит к абсолютному дефициту АДГ. Иногда дефицит АДГ может быть относительным вследствие его избыточного разрушения на периферии (усиление его инактивации в печени и почках) или нарушения способности почек положительно реагировать на циркулирующий в нормальном количестве АДГ. Дефицит АДГ приводит к уменьшению реабсорбции воды в дистальных отделах извитых канальцев почек, что вызывает увеличение диуреза (полиурия). Обезвоживание сопровождается раздражением «центра жажды» в гипоталамусе, следствием чего является жажда (полидипсия).

Причины центрального НСД.

1. Первичные нарушения:

- семейный несахарный диабет с аутосомно-доминантным наследованием. В основе заболевания лежат генетические дефекты синтеза, процессинга и транспорта препроАДГ и проАДГ;
- синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Этот синдром представляет собой сочетание НСД, сахарного диабета, атрофии зрительного нерва, глухоты и атонии мочевого пузыря.

2. Вторичные патологические процессы:

- неопластический (опухоли гипофиза, гипоталамуса, околооселлярной области, метастазы),
- посттравматический (травмы головы, перелом костей черепа, после нейрохирургических вмешательств);
- инфекционный (энцефалит, менингит, грипп, коклюш, малярия, бруцеллез);
- инфильтративный (саркоидоз, гранулематоз Вегенера, туберкулез, сифилис, гистиоцитоз, ксантоматоз);
- сосудистый (церебральные аневризмы, церебральный тромбоз или кровоизлияния, серповидно-клеточная анемия, послеродовой некроз гипофиза (синдром Шиена));
- аутоиммунный (антитела к нейронам гипоталамуса, секретирующим вазопрессин, и непосредственно к вазопрессину).

Большинство из перечисленных патологических процессов приводит к прогрессирующему сдавлению гипофизарной ножки с развитием

синдрома изолированного гипофиза, сопровождающегося нарушением секреции тропных гормонов и развитием НСД. Отмечено, что чем ближе к гипоталамусу располагается уровень поражения, тем с большей вероятностью ожидается развитие НСД.

Нефрогенная (вазопрессин-резистентная) форма НСД является сравнительно редким заболеванием, обусловленным врожденной или приобретенной морфофункциональной неполноценностью нефронов, ферментативными дефектами, нарушением продукции цАМФ (или снижением к нему чувствительности) в клетках дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек, что препятствует реализации биологического влияния АДГ на проницаемость клеточной мембраны для воды. Как правило, эта форма регистрируется уже в детском возрасте. Нередко в основе развития заболевания лежат выраженные почечные, системные или метаболические нарушения. Описано токсическое влияние ряда препаратов на концентрационную функцию почек. Ниже представлены наиболее распространенные причины развития нефрогенной формы НСД.

1. Первичные нарушения: семейная форма — отмечается рецессивное, сцепленное с X-хромосомой наследование. Выявляются мутации гена рецептора АДГ типа V₂ на Xq28.
2. Вторичные (приобретенные) нарушения:
 - хронические заболевания почек (поликистоз почек, пиелонефрит, ХПН);
 - постобструктивная уропатия (гипертрофия предстательной железы, обструкция мочеочника);
 - системные нарушения (амилоидоз, миеломатоз, саркоидоз);
 - метаболические нарушения (гипокалиемия, гиперкальциемия);
 - влияние осмотических диуретиков;
 - токсическое воздействие препаратов (литий, демеклоциклин, метоксифлуран).

Патологическая анатомия. При центральном НСД при патологоанатомическом исследовании часто обнаруживаются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, признаки воспалительного или травматического поражения гипоталамуса, ножки гипофиза или его

задней доли. Результаты гистологического исследования в ряде случаев позволяют выявить дегенеративные изменения в супраоптических ядрах гипоталамуса. В некоторых случаях грубых морфологических изменений центральной нервной системы обнаружить не удастся.

Классификация. В зависимости от *этиологии* выявляют:

- I. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) несахарный диабет
 - A. Приобретенный:
 - неопластический;
 - посттравматический;
 - идиопатический;
 - инфекционный;
 - сосудистый;
 - инфильтративный;
 - аутоиммунный.
 - Б. Врожденный НСД:
 - аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина);
 - синдром DIDMOAD (Вольфрама).
- II. Почечный НСД
 - A. Приобретенный:
 - медикаментозный;
 - метаболический.
 - Б. Врожденный:
 - X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина);
 - аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина-2).

По *патогенезу* выделяют:

- I. Несахарный диабет, обусловленный абсолютным дефицитом АДГ:
 - A. Вследствие органического повреждения гипоталамо-нейрогипофизарного эндокринного комплекса (центральная форма).
 - Б. Идиопатический (спонтанный).
- II. Несахарный диабет, обусловленный относительным дефицитом АДГ:
 - A. Вследствие повышенной инактивации АДГ на периферии.
 - Б. «Почечный» несахарный диабет: полная или значительная нечувствительность дистального отдела почечных канальцев к АДГ (нефрогенная форма).

Клиническая картина. Заболевание чаще развивается внезапно, реже постепенно. Боль-

ные предъявляют жалобы на частое и обильное мочеиспускание (иногда до 20 л мочи за сутки), сухость во рту, постоянную жажду, необходимость приема большого количества жидкости (предпочтение отдается холодным напиткам), нарушение сна, слабость, раздражительность, головную боль. У больных отмечается сухость кожи и слизистых оболочек; уменьшение слюно- и потоотделения. При постоянном приеме большого количества воды желудок увеличивается в объеме, нарушаются секреция желудочного сока, желчеобразование и моторика ЖКТ. Развиваются гипоацидный гастрит, колит, запоры. При длительно существующем и плохо компенсированном заболевании отмечается расширение мочевого пузыря, мочеточников и почечных лоханок. В связи с полиурией и хронической бессонницей (из-за никтурии) у пациентов развиваются психические и эмоциональные нарушения, снижение умственной и психической активности. У женщин возможны нарушения менструальной и детородной функции, у мужчин — снижение либидо и потенции. У детей НСД обычно сопровождается задержкой роста и полового развития. Ранним симптомом НСД у них бывает ночное недержание мочи. При вторичном (приобретенном) центральном НСД отмечают симптомы основного заболевания.

Подозрение на наличие заболевания возникает тогда, когда суточный объем выделяемой мочи превышает 30 мл на 1 кг массы тела и осмоляльность мочи составляет менее 300 мосмоль/кг. В зависимости от выраженности дефицита АДГ количество мочи может колебаться от 3 до 20 л/сут. Попытка больных уменьшить объем выделяемой жидкости путем ограничения ее приема приводит к дегидратации организма, резкому повышению осмоляльности плазмы с признаками повреждения функции ЦНС, которые проявляются в раздражительности, заторможенности, атаксии, гипертермии с последующим развитием коматозного состояния.

Центральная форма НСД, возникшая после хирургического или травматического повреждения гипоталамуса или нейрогипофиза, может иметь различные особенности клинического течения. При этом выделяют:

- транзиторную форму, когда остро манифестирующий НСД проходит в течение нескольких дней;
- постоянную форму, при которой ремиссии не наступает;
- форму с трехфазным развитием. Первая фаза (в течение первых 1–2 сут) проявляется признаками гипотонической полиурии, обусловленной развитием отека вазопрессинсинтезирующей области гипоталамуса. За ней следует кратковременная (в течение 7–10 дней) фаза клинической ремиссии с повышением осмоляльности мочи, вызванная спонтанным высвобождением вазопрессина гибнущими нейронами. И наконец, заключительная фаза характеризуется развитием стойкой постоянной полиурии, что связано с тотальной гибелью вазопрессинэргических клеток.

Лабораторные данные. Диагностический поиск по установлению конкретной причины полиурии в сочетании с полидипсией следует начинать с определения следующих лабораторных показателей: суточного объема выделяемой мочи, относительной плотности и осмоляльности мочи, оценки содержания в крови натрия, калия, кальция, глюкозы, азота мочевины, расчета осмоляльности сыворотки крови. Необходимым условием является исключение иных причин полиурии: декомпенсированного сахарного диабета, гиперпаратиреоза, гиперальдостеронизма, почечной недостаточности.

- В первую очередь необходимо убедиться, что у пациента действительно имеет место персистирующая полиурия. (Полиурией называется состояние, при котором у пациента в течение не менее 2 дней суточный диурез превышает 2,5 л/сут.) Суточный диурез может достигать 3–20 л.
- Данные общего анализа мочи: обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, отличается низкой относительной плотностью (1000–1005).
- Для определения концентрационной способности почек больным проводится проба по Зимницкому (сбор мочи осуществляют через каждые 3 ч в течение суток с определением объема и относительной плотности,

а также сравнением величин дневного и ночного диуреза). Диагностически значимым критерием НСД является относительная плотность мочи во всех порциях за сутки менее 1005 при отсутствии азотемии. (Следует помнить, что присутствие в моче сахара и белка повышает относительную плотность мочи!)

- Для НСД характерно повышение осмоляльности сыворотки крови (более 290 мосм/кг). Учитывая, что осмоляльность крови в большинстве лечебных учреждений не определяется, то в целях расчета эффективной осмоляльности сыворотки крови непрямой способ может быть использована следующая формула:

$$\begin{aligned} \text{осмоляльность сыворотки крови (мосм/кг)} = \\ = 2 \times ([\text{Na}^+] (\text{мЭкв/л}) + [\text{K}^+] (\text{мЭкв/л})) + \\ + \text{глюкоза (ммоль/л)}. \end{aligned}$$

Если осмоляльность сыворотки крови пациента менее 270 мосм/кг, то диагноз НСД маловероятен.

- Для заболевания характерна гипоосмоляльность мочи (менее 300 мосмоль/кг). Осмоляльность мочи более 600 мосмоль/кг ставит под сомнение диагноз НСД.
- Важным для диагностики НСД является выявление гипернатриемии (> 155 ммоль/л). (При первичной полидипсии уровень натрия на нижней границе нормы.)
- При исследовании уровня вазопрессина в крови выявляются различные его значения в зависимости от формы НСД. При центральной форме отмечается снижение концентрации вазопрессина в сыворотке крови, тогда как при нефрогенной форме его содержание в норме (2–2,5 пг/мл) или несколько повышено.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз ставят на основании полидипсии и полиурии с низкой относительной плотностью мочи. Первоначально необходимо исключить сахарный диабет. При выявлении гипотонической полиурии дифференциальный диагноз проводится между тремя основными патологическими состояниями: центральной формой НСД, нефрогенной формой НСД и первичной

полидипсией. Первые заключения можно сделать при оценке особенностей клинического течения заболевания.

Центральная форма НСД отличается острым началом с бурным развитием клинической картины. Как правило, прослеживается причинная связь с предшествующим хирургическим вмешательством или черепно-мозговой травмой. Частое, обильное мочеиспускание и сильная жажда беспокоят больных как днем, так и ночью. При центральной форме НСД иногда отмечают повышение содержания мочевой кислоты в крови. Это объясняется тем, что в норме вазопрессин повышает клиренс уратов.

При нефрогенной форме НСД происходит постепенное развитие болезни. В ряде случаев выявляются наследственная предрасположенность к заболеванию, длительный анамнез почечной патологии или связь с приемом определенных препаратов.

Синдром гипотонической полиурии и полидипсии также может наблюдаться при первичной полидипсии и транзиторном несахарном диабете, наблюдаемом в ряде случаев во время беременности.

Первичная полидипсия представляет собой нарушение, когда патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и как следствие избыточное потребление жидкости нарушают физиологическую секрецию вазопрессина, формируя симптомокомплекс НСД. Развитие первичной полидипсии может быть обусловлено как органическими, так и функциональными нарушениями деятельности гипоталамических центров, контролирующей секрецию вазопрессина и утоление жажды. Психогенная полидипсия может быть составным элементом неврозов, маниакального психоза, шизофрении. Для данной патологии не характерны такие факторы, как острое начало болезни, никтурия, предпочтение в приеме холодной (ледяной) воды, что более показательно для НСД. При психогенной полидипсии нередко можно обнаружить ведущий психотравмирующий фактор. Характерно ажитажное поведение. Жажда и полиурия снижаются во время сна. Психогенная полидипсия протекает

ет со спонтанными ремиссиями и рецидивами в зависимости от эмоционального настроения. При дипсигенной полидипсии чувство жажды возникает в организме гораздо раньше, чем реально увеличивается величина осмоляльности плазмы для запуска механизмов продукции АДГ. (В норме порог осмоляльности плазмы крови для утоления жажды выше, чем для секреции АДГ.) Такая дезинтеграция между деятельностью гипоталамического центра утоления жажды и секрецией вазопрессина способствует развитию синдрома полидипсии и полиурии. Данная патология встречается в основном у женщин после наступления менопаузы. Показательно, что при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается. На психогенную полидипсию указывает также суточный объем мочи выше 20 л, поскольку эта цифра является предельной для нестимулированной выделительной функции почек.

Для уточнения диагноза используют пробу с лишением приема жидкости (проба с сухоедением). Пробу проводят следующим образом: до проведения исследования больной не ограничивается в приеме жидкости, за исключением чая и кофе. Если ранее больные получали препараты, содержащие вазопрессин, то их прием должен быть прекращен по крайней мере за 24 ч до пробы. Прием хлорпропамида должен быть прекращен за 3 дня до исследования. Обычно пробу проводят после ночного голодания, в 8:00–9:00 утра. Перед началом пробы больной опустошает мочевой пузырь, собирая порцию мочи для определения ее объема и величины относительной плотности. После этого больной взвешивается на электронных весах и в кубитальную вену устанавливается катетер. Необходимо внимательно следить за отсутствием потребления жидкости. Во время пробы запрещается курить. Ежечасо (в течение 8 ч) измеряется масса тела больного, исследуется осмоляльность плазмы, объем, относительная плотность и осмоляльность мочи. В связи с тем, что в некоторых лечебных учреждениях отсутствует возможность определения осмоляльности крови и мочи, то альтернативным вариантом может быть определение уровня натрия в сыворотке крови и относительной плотности

мочи. Через 8 ч, по окончании пробы, пациент принимает *per os* 0,1 мг минирина, после чего снимается ограничение на прием воды. В дальнейшем, для дифференциальной диагностики между центральной и нефрогенной формами НСД определяют объем и относительной плотности мочи, проводя пробу по Зимницкому на фоне приема минирина (по 0,1 мг 2 раза в день). Тест противопоказан при наличии гипернатриемии. (Необходимая предосторожность: если во время теста отмечается нарастание уровня натрия на 3 ммоль/л и более или снижение массы тела больного на 5% от исходной и более, то проба должна быть прекращена. Это является подтверждением наличия центральной формы НСД.)

В норме продолжительное лишение организма жидкости приводит к дегидратации организма, которая сопровождается увеличением осмоляльности плазмы крови, что является специфическим стимулом для секреции вазопрессина. Выброс вазопрессина, как уже отмечалось, ускоряет реабсорбцию воды в кровеносное русло, что в итоге приводит к уменьшению объема и повышению концентрирования мочи. При достаточной секреции вазопрессина (у здоровых лиц и при первичной полидипсии) в период выполнения пробы наблюдается значительное уменьшение объема выделяемой мочи с повышением ее относительной плотности при отсутствии значимой потери массы тела без ухудшения состояния больных и симптомов дегидратации. При центральной и нефрогенной формах НСД к окончанию пробы наблюдается повышение содержания натрия и осмоляльности плазмы, тогда как осмоляльность мочи и ее относительная плотность не меняются. В связи с сохраняющимся большим объемом выделяемой мочи (на фоне ограничения приема жидкости) отмечается заметное снижение массы тела пациента. В дальнейшем, на фоне приема минирина, при центральной форме НСД отмечается положительная динамика: уменьшение объема и повышение относительной плотности мочи (осмоляльность мочи увеличивается свыше 750–800 мосмоль/кг). При почечной форме НСД, напротив, положительного эффекта на прием минирина не наблюдается: диурез

не уменьшается, осмоляльность мочи после дегидратации остается менее 300 мосмоль/кг. Следует иметь в виду, что если общий объем выделенной пациентом мочи во время пробы превышает 5 л (при отсутствии значительной потери массы тела), то это указывает на то, что пациент тайно пьет воду.

Определение динамики содержания вазопрессина в сыворотке крови в процессе проведения пробы может дать дополнительную информацию. Так, при центральной форме НСД исходный уровень АДГ в крови снижен и его концентрация практически не возрастает при дегидратации организма, тогда как при нефрогенной форме НСД базальное содержание вазопрессина превышает норму и значительно увеличивается (до 15–17 пг/мл) в ответ на воздержание от приема воды.

Развитие транзиторного НСД при беременности связывают с увеличением скорости метаболического клиренса вазопрессина под влиянием вазопрессиназы (цистеиновой аминопептидазы) — фермента, продуцируемого плацентой. Этот синдром носит название *вазопрессинрезистентного несахарного диабета беременных*. У беременных женщин с этим синдромом отмечается значительное превышение уровня вазопрессиназы по сравнению с контролем, которое коррелирует с другими осложнениями беременности: преэклампсией, острой жировой дистрофией печени и коагулопатиями. После родов ситуация нормализуется.

Существенную помощь в дифференциальной диагностике может оказать МРТ гипоталамо-гипофизарной области. У здоровых лиц на T₁-взвешенных снимках в зоне нейрогипофиза отмечается яркое пятно, обусловленное накоплением нейросекреторных гранул в задней доле гипофиза. При центральной форме НСД такого эффекта не наблюдается, тогда как при других формах полиурии (в том числе при психогенной полидипсии) характерный яркий фокус присутствует. Кроме того, исходя из того, что манифестация центрального НСД возникает после разрушения более чем 90% вазопрессинэргических нейронов, следует обращать внимание на тканевую структуру гипоталамуса и гипофизарной ножки. В ряде случаев

сдавление портальной системы кровоснабжения гипофиза проявляется увеличением размеров гипофизарной ножки на 2–3 мм от нормы, что свидетельствует о присутствии опухолевого или инфильтративного процессов. Выявление при этом в цереброспинальной жидкости и плазме крови β-субъединицы хорионического гонадотропина или α-фетопротеина позволяет диагностировать супраселлярную опухоль: герминому или пинеалому. Последняя клинически может проявляться признаками преждевременного полового развития.

Большинство первичных опухолей гипоталамо-гипофизарной области, вызывающих развитие центральной формы НСД, растут относительно медленно. Опухоль, которая демонстрирует сравнительно быстрый рост за короткий период времени, скорее всего, является метастатической. Описаны метастазы в эту область при карциноме молочной железы, легких, желудка, поджелудочной железы, щитовидной железы, матки.

Лечение. Основной метод лечения НСД — медикаментозный. Оперативное вмешательство рекомендуется при выявлении опухолевого процесса в гипоталамо-гипофизарной области. Диета больных НСД предусматривает ограничение соли, белков, исключение спиртных напитков. Рекомендуется диета с большим количеством овощей, фруктов, молочных продуктов. Для уменьшения жажды показаны лимоны, яблочные компоты, которые предпочтительнее употреблять в холодном виде.

Основой лечения центральной формы НСД является заместительная терапия длительно действующим синтетическим аналогом вазопрессина — десмопрессином. В течение последних 20 лет активно использовался препарат Адюретин СД, который обладал выраженным антидиуретическим действием и продолжительным периодом полураспада. Однако интраназальный способ введения препарата ограничивал его использование в случае развития у пациентов катаральных явлений или хронического ринита. Поэтому более перспективны таблетированные формы десмопрессина для перорального приема — препараты минирин («Ферринг», Нидерланды) и натива («Натива»,

Россия). Минирин и натива (десмопрессин, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) являются синтетическим аналогом натурального антидиуретического гормона аргинин-вазопрессина (рис. 2.31).

Их преимущество заключается в структурной модификации (отсутствие аминокислотной группы в положении 1 и замена L- на D-аргинин в положении 8), которая существенно повышает устойчивость молекулы препарата к ферментативному расщеплению в ЖКТ и усиливает антидиуретическую активность, вследствие чего препарат оказывает более выраженный пролонгированный антидиуретический эффект.

После приема минирина и нативы десмопрессин начинает обнаруживаться в плазме крови через 15–30 мин, а уменьшение объема мочи и увеличение ее осмоляльности наблюдаются уже через 1 ч. Максимальная концентрация препарата достигается не позднее чем через 2 ч после его приема. Лечение должно начинаться с малых доз (0,1 мг) с последующим увеличением суточной дозы, учитывая показатели диуреза и относительной плотности мочи. Минирин и натива назначаются за 30–40 мин до еды или через 2 ч после еды (при приеме препарата вместе с пищей скорость его всасывания уменьшается). Кратность приема состав-

ляет 2–3 раза в сутки (утро–день–вечер), продолжительность действия 8–12 ч. Адекватная доза препарата подбирается в течение первых 3–4 дней лечения индивидуально. У большинства пациентов суточная доза составляет 0,1–0,4 мг. Корреляция между возрастом пациента и суточной дозой лекарственного средства отсутствует. Отмечено, что у больных ожирением потребность в препарате повышена. При передозировке могут возникать кратковременные отеки лица и небольшая задержка жидкости с повышением относительной плотности мочи. При появлении этих симптомов доза препарата должна быть уменьшена.

У больных с частичной недостаточностью продукции АДГ, особенно при сопутствующем сахарном диабете, рекомендуется назначение хлорпропамида, который способствует стимуляции секреции АДГ, повышению реабсорбции воды в проксимальном отделе канальцев и снижает объем конечной мочи. Хлорпропамид назначают внутрь в дозе 100–400 мг 1 раз в сутки длительно, под контролем гликемии.

Лечение нефрогенной формы НСД является симптоматическим и сводится к адекватной регидратации и снижению объема выделяемой мочи. Последнему способствует ограничение употребления поваренной соли и прием тиазидных диуретиков (например, гидрохлоротиазид по 100 мг/сут). Диуретики снижают реабсорбцию натрия в корковом сегменте канальцев и увеличивают реабсорбцию жидкости в их дистальных отделах, тем самым приводя к снижению объема выделяемой жидкости. Необходимо помнить, что на фоне приема тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, которая, в свою очередь, усиливает нарушенную концентрационную функцию почек. В этой ситуации в комбинации с тиазидными диуретиками может быть назначен калийсберегающий диуретик. Применение такой комбинации препаратов ведет к предотвращению развития гипокалиемии, а также способствует уменьшению суточного диуреза. В целях снижения объема выделяемой жидкости также могут быть использованы ингибиторы синтеза простагландина E_2 — нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин по 50 мг

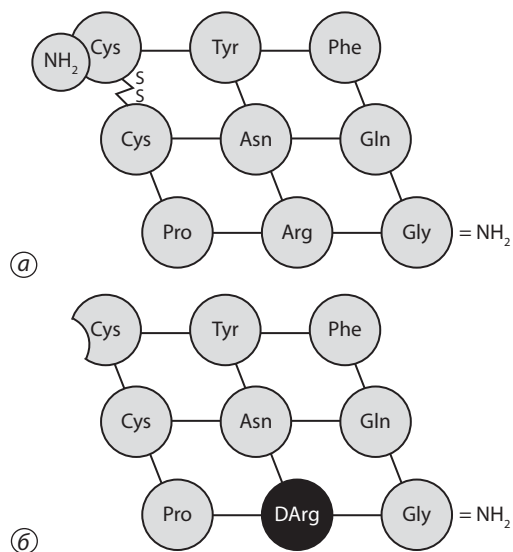


Рис. 2.31. Структура вазопрессина (а) и десмопрессина (б)

3 раза в день). На фоне комбинированной терапии диуретиками и индометацином суточный диурез снижается почти на 80%.

При психогенной полидипсии основное лечение должно быть направлено на психотерапевтическую коррекцию поведения и уменьшение потребления жидкости. Десмопрессин и тиазидные диуретики использовать не рекомендуется, поскольку они, снижая диурез, не уменьшают потребления жидкости, что может привести к развитию водной интоксикации. При дипсогоенной первичной полидипсии допускается прерывистое назначение десмопрессина с периодическим пропуском дозы препарата для профилактики развития водной интоксикации.

Принимая во внимание, что развитие НСД, как правило, является следствием приобретенного патологического процесса, в комплекс лечебных мероприятий, по возможности, следует включать способы, направленные на лечение основного заболевания.

Прогноз. У большинства больных НСД прогноз в отношении жизни благоприятный, но в отношении выздоровления сомнительный. При симптоматическом НСД прогноз и трудоспособность определяются основным заболеванием.

Литература

- Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. — Тверь: Триада, 2005. — 104 с.
- Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Доктор.Ру. — 2009. — № 6. — С. 24–29.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — Т. XII. — 1056 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 422 с.
- Потемкин В.В. Эпидемиология. — М.: Медицина, 1999. — С. 115–120.
- Camacho P.M., Gharib H., Sizemore G.W. Evidence-based endocrinology. — Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — 292 p.
- Molecular pathogenesis and therapy of pituitary disease / Ed. K. Ho. — HypoCCS Series. — 2006. — Vol. 9. — P. 11–30.
- Williams textbook of endocrinology. — 10th ed. — Saunders, USA, 2003. — 1927 p.

2.7. Гипопитуитаризм

(В.С. Пронин, В.В. Потемкин)

Гипопитуитаризм — синдром, развитие которого связано со стойким (парциальным или тотальным) снижением регуляторной функции гипофиза с последующим нарушением деятельности периферических эндокринных желез и развитием множественных системных и органических поражений.

Исторические данные. Заболевание впервые было описано патологоанатомами, поляком Л. Глинским в 1913 г. и немцем М. Симмондсом в 1914 г. М. Симмондс описал случай гипофизарной кахексии, вызванной послеродовым септико-эмболическим некрозом передней доли гипофиза с летальным исходом. В 1939 г. английским патологом Х. Шиеном был описан послеродовый гипопитуитаризм, обусловленный некрозом клеток аденогипофиза при некомпенсированной кровопотере во время родов и проявляющийся аменореей, атрофией половых органов, агалактией, эмоциональной лабильностью с преобладанием меланхолии и апатии.

Эпидемиология. Несмотря на то что гипопитуитаризм является сравнительно редким заболеванием (8–10 новых случаев на 1 млн жителей в год), высокая степень ранней инвалидизации и преждевременной смерти диктует необходимость знания этого заболевания врачами общей практики.

Этиология и патогенез. Среди причин, вызывающих поражение гипоталамо-гипофизарной области и развитие синдрома гипопитуитаризма, выделяют:

- врожденные аномалии развития гипофиза (аплазия, парциальная гипоплазия, эктопия отдельных рудиментов формирующегося гипофиза) как результат генетических и системных нарушений (так, выявляемая в семьях мутация гена *PROP1* сопровождается недостаточностью продукции ЛГ, ФСГ, ТТГ, СТГ и пролактина, тогда как мутация гена *Pit-1* ассоциирована с дефицитом СТГ, пролактина, ТТГ. В последнем случае секреция гонадотропинов остается интактной);
- гипофизарные и парагипофизарные опухоли;

- инфекционные или инфильтративные процессы (энцефалит, базальный менингит, абсцессы, саркоидоз, гистиоцитоз Х, туберкулез, сифилис, гемохроматоз);
- сосудистые нарушения (послеродовые и другие кровотечения, приводящие к длительной гипотонии и спазму сосудов гипофиза, артерииты и аневризмы мозговых сосудов, кровоизлияние в гипофиз, тромбоз кавернозного синуса, ДВС-синдром, васкулиты);
- лимфоцитарный (аутоиммунный) аденогипофизит;
- травматические повреждения, последствия хирургического вмешательства, лучевой терапии;
- первичную или вторичную недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящую к сдавлению и уменьшению гипофиза под действием повышенного внутричерепного давления и проявляющуюся рядом локальных и эндокринно-обменных симптомов (синдром «пустого» турецкого седла).

Таким образом, гипопитуитаризм развивается в результате деструкции (или облучения) передней доли гипофиза или гипоталамуса. Отмечено, что клинические проявления гипопитуитаризма развиваются в случае повреждения более 70% клеток аденогипофиза. Для пангипопитуитаризма характерно разрушение более 90% аденоцитов. Описанные как самостоятельные заболевания болезнь Симмондса (синдром гипофизарной кахексии) и синдром Шиена являются различными сценариями одного патологического процесса. В основе болезни Симмондса лежит обширный септикоэмболический некроз передней доли гипофиза, приводящий к тяжелой кахексии и преждевременной инволюции органов и тканей. Синдром Шиена представляет собой наиболее распространенный вариант развития послеродового гипопитуитаризма, обусловленного либо массивной кровопотерей (более 700–1000 мл), тромбоэмболиями, коллапсом, приводящими к длительной ишемии ткани гипофиза, либо его септическим поражением. Примерно у 30% женщин, перенесших в родах массивное кровотечение и сосудистый коллапс, впоследствии развивается различной степени выраженности

гипопитуитаризм. Его развитию могут способствовать повторные и частые беременности и роды, как факторы, обуславливающие увеличение объема и функциональное напряжение гипофиза. Присутствие несахарного диабета (за исключением случаев оперативного или лучевого повреждения гипофиза) свидетельствует о поражении на уровне гипоталамуса или гипофизарной ножки.

Следует также помнить о возможности развития синдрома изолированного гипофиза, обусловленного повреждением ножки гипофиза и проявляющегося в большинстве случаев возникновением несахарного диабета, гиперпролактинемии и прекращением секреции тропных гормонов.

Гормональная дисфункция гипоталамуса, как правило, проявляется только при его двустороннем поражении. Опухоли гипоталамуса отличаются относительно медленным ростом и потому к моменту возникновения характерной симптоматики достигают больших размеров, вызывая развитие гидроцефалии, поражение подкорковых структур, зрительных нервов и эндокринные нарушения. Среди важнейших нейроэндокринных функций гипоталамуса выделяют регуляцию: пищевого поведения, температурного режима, цикла сна и бодрствования, потребления жидкости, функций вегетативной нервной системы, а также контроль деятельности гипофиза и участие в процессах запоминания и формирования поведения. Наиболее часто встречающимися заболеваниями передней гипоталамической области являются краниофарингиома, глиома зрительного нерва, менингиома малого крыла клиновидной кости, гранулематозы, герминогенные опухоли, аневризма внутренней сонной артерии.

В гипоталамус могут прорасти супраселлярные аденомы гипофиза и менингиома бугорка турецкого седла. Задняя гипоталамическая область чаще всего поражается глиомами, гамартомами, эпендимомы, герминомами и тератомами. Сказанное предполагает более тщательное обследование пациентов, у которых выявлены функциональные или органические нарушения гипоталамической деятельности.

Патологическая анатомия. При патолого-анатомическом исследовании чаще выявляют изменения в передней доле гипофиза: опухоли, кровоизлияния, некрозы, воспалительные процессы. Реже аналогичные изменения отмечают в гипоталамусе. В ряде случаев опухоль обнаруживается в других отделах головного мозга со сдавлением и разрушением гипоталамуса. Наблюдаются выраженные атрофические изменения во всех органах и тканях (кожа, подкожная клетчатка, скелетная мускулатура, внутренние органы, железы внутренней секреции, наружные половые органы), нередко — атрофия костного мозга.

Классификация. Выделяют первичный и вторичный гипопитуитаризм. Первая форма обусловлена поражением клеток гипофиза, тогда как вторая — первичным поражением гипоталамических структур с последующим развитием функциональной несостоятельности гипофиза. Первичный гипопитуитаризм может быть парциальным (с нарушением секреции одного из тропных гормонов) или тотальным (с нарушением секреции всех тропных гормонов — пангипопитуитаризм). В зависимости от характера клинического течения выделяют острый или хронический, манифестный или латентный гипопитуитаризм. При сочетании пангипопитуитаризма с дефицитом секреции вазопрессина, проявляющегося несхарным диабетом, говорят о межучточно-гипофизарной недостаточности.

Клиническая картина. Характер клинических проявлений при гипопитуитаризме зависит от причины заболевания, специфики и скорости нарастания гипоталамо-гипофизарных нарушений и выраженности последствий острого гормонального дефицита. При остром гипопитуитаризме, вызванном фатальным разрушением гипофизарной ткани (например, при кровоизлиянии в гипофиз), наблюдаются выраженная цефалгия, офтальмоплегия, гипертермия, явления внутричерепной гипертензии и субарахноидального раздражения, приводящие к развитию коматозного состояния. В этом случае клинические проявления тотальной гипофизарной недостаточности (в первую очередь явления гипокортицизма) могут возникнуть

в самое ближайшее время. При тяжелой форме гипопитуитаризма (болезнь Симмондса) отмечаются выраженная слабость, потеря массы тела, атрофия мышц, подкожной клетчатки, гипотрофия кожи, выпадение волос, гипотермия, гипотензия, апатия, психический маразм. Поскольку гипофиз представляет собой полифункциональный орган, то в ряде случаев патологический симптомокомплекс может состоять из сочетания гипер- и гипофункциональных проявлений (например, при быстро развивающихся гормонально-активных опухолях гипофиза). При наличии большой опухоли гипофиза с экстраселлярным распространением на первый план могут выступать симптомы, связанные с агрессивным ее ростом за пределы турецкого седла (головная боль, битемпоральная гемианопсия, снижение остроты зрения, уменьшение обоняния, глазодвигательные расстройства, внутричерепная гипертензия и т.д.).

При парциальном хроническом гипопитуитаризме признаки заболевания прогрессируют медленно и могут быть ошибочно восприняты как первичная патология периферических желез, диагностика монотропной недостаточности может носить запоздалый характер. Говоря о последовательности функционального «выключения» гипофиза следует отметить, что чаще всего первой снижается соматотропная функция гипофиза, затем — продукция гонадотропинов, ТТГ и АКТГ. Секреция пролактина, за исключением синдрома Шиена, чаще всего остается интактной. На рис. 2.32 представлен внешний вид больного с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. (При гормональном обследовании с использованием диагностических проб у пациента выявлено: недостаточность секреции ГР, вторичный гипогонадизм, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, несхарный диабет.)

Соматотропная недостаточность. В связи с высокой биологической значимостью гормона роста для жизнедеятельности организма, его дефицит у взрослых порой рассматривается как отдельный синдром. Соматотропная недостаточность является ведущей патогенетической составляющей гипопитуитаризма, негативно влияющей на тканевой состав тела,



Рис. 2.32. Внешний вид больного с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью

деятельность сердечно-сосудистой системы и качество жизни пациентов. Пациентов беспокоят слабость, снижение работоспособности, плохая концентрация внимания, расстройство памяти, социальная изоляция. Наблюдается увеличение массы тела за счет отложений жира на животе и висцеральных полостях (абдоминальный тип ожирения), выявляется инсулинорезистентность. Уменьшение белоксинтетической функции клеток приводит к ослаблению репаративных процессов, прогрессирующей атрофии кожи, гладкой и скелетной мускулатуры, внутренних органов, развитию остеопороза, снижению иммунитета. Возникающая гиперлипидемия приводит к раннему атеросклеротическому повреждению сосудов, снижению массы и сократительной способности левого желудочка, развитию сердечной недостаточности с нарушением кровообращения. Вследствие кардиоваскулярных и цереброваскулярных поражений существенно повышается риск ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Идиопатическая форма изолированного дефицита гормона роста проявляется клинической картиной гипофизарного нанизма. При этом у 70% больных недостаток продукции СТГ обусловлен первичными гипоталамическими нарушениями (отсутствием соматолиберина). Пациенты с врожденной СТГ-недостаточностью имеют при рождении нормальные размеры тела, но затем к 1–2 годам скорость роста замедляется, составляя в год менее 2,5–3 см при этом рост сохраняется ниже 3-й центили. Несмотря на небольшие размеры, у пациентов сохраняются нормальные пропорции тела. Интеллект сохранен. У взрослых больных наблюдаются детские черты лица и высокий голос. Костный возраст запаздывает на 2–3 года. Часто возникают гипогликемические состояния с судорожными проявлениями.

Гонадотропная недостаточность. Одно из ведущих мест в клинической симптоматике гипопитуитаризма занимают расстройства половой сферы, вызываемые снижением или полным выпадением гонадотропной регуляции половых желез. У женщин наиболее частой причиной гипопитуитаризма является синдром Шиена, что проявляется характерной клинической симптоматикой: отсутствием лактации в послеродовом периоде, нарушением менструального цикла (или аменореей), инволюцией вторичных половых признаков (выпадение волос на лобке, в подмышечных впадинах, уменьшение объема молочных желез), постепенной атрофией наружных и внутренних половых органов, снижением или полным отсутствием полового влечения. В типичном случае обнаруживается синдром «7а», проявляющийся аменореей, алактацией, потерей аксиллярного оволосения, депигментацией ареол, «албастровой» бледностью и гипотрофией кожи, апатией, адинамией. Ослабевают секреция сальных желез и потоотделение. Развивается ломкость и выпадение волос, их раннее поседение, декальцинация костей, атрофируется нижняя челюсть, разрушаются и выпадают зубы. У мужчин вторичный гипогонадизм проявляется исчезновением вторичных половых признаков (лобковое, подмышечное оволосение, усы, борода), отмечается снижение либидо,

потенции, атрофируются яички, семенные канальцы, предстательная железа, половой член. В результате канальцевой и интерстициальной недостаточности яичек возникают олиго-, азооспермия, значительно уменьшается объем эякулята, снижается уровень тестостерона. В случае, если недостаточность продукции гонадотропинов наступила до периода полового созревания, то она проявляется полным или частичным отсутствием вторичных половых признаков, формированием евнухоидных пропорций тела (из-за запоздалого закрытия эпифизарных зон роста). У таких больных не только не наступает пубертат, но и отсутствует состояние юношеской гиперсексуальности, столь необходимое для формирования полноценных сексуальных стереотипов (синдром «непробужденного либидо»). В литературе описаны характерные синдромы, обусловленные изолированной или сочетанной недостаточностью продукции гипофизом гонадотропных гормонов:

Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»): заболевание, обусловленное врожденной изолированной недостаточностью секреции лютеинизирующего гормона, приводящей к снижению продукции тестикулами тестостерона. При этом нормальный уровень ФСГ обеспечивает у пациентов сохранность всех стадий сперматогенеза. Для данного патологического состояния характерно: евнухоидные пропорции тела, скудное оволосение лица, подмышечных впадин и лобка, недоразвитие полового члена, нарушение половых функций. При исследовании эякулята выявляются: малый объем, олигоспермия, низкая подвижность сперматозоидов, снижение содержания фруктозы в семенной жидкости.

Синдром Мэддока: сочетание недостаточности гонадотропной и кортикотропной функций аденогипофиза. Как правило, заболевание возникает после наступления пубертата и проявляется евнухоидными пропорциями тела и признаками вторичной надпочечниковой недостаточности. Больных беспокоят физическая слабость, снижение работоспособности, низкое давление, похудение, признаки преждевременного старения. В пользу диагноза свидетельствуют: низкое содержание ЛГ, ФСГ, тестосте-

рона, АКТГ, кортизола. Отмечается снижение суточной экскреции свободного кортизола с мочой и отсутствие значимого выброса АКТГ при проведении стимулирующих тестов.

Кроме того, существуют генетические клинические синдромы гипогонадотропного гипогонадизма, причиной которых является поражение на уровне гипоталамуса с развитием вторичного гипопитуитаризма. В эту рубрику включены синдромы Каллманна, Лоранса—Муна—Барде—Бидля, Прадера—Вилли, Альстрема, Клейне—Левина.

Синдром Каллманна относится к группе заболеваний, обусловленных врожденным дефицитом гонадотропинов. Частота заболеваемости составляет 1 на 5000–10 000 новорожденных. У мужчин встречается в 5 раз чаще, чем у женщин. Заболевание проявляется семейным гипогонадизмом, сочетающимся с аносмией и различными пороками развития. У больных выявляется врожденный дефект развития гипоталамуса, приводящий к недостаточной секреции ГнРГ. Одновременно с этим у пациентов отмечается различной степени выраженности патология развития обонятельных анализаторов, проявляющаяся снижением чувствительности к запахам или полным отсутствием обоняния.

Синдром Каллманна имеет три типа наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Андротропизм позволяет предполагать, что X-сцепленный тип наследования является наиболее частым в популяции. У пациентов с данной нозологией имеются точечные мутации гена *KALIG-1* (*Kallmann syndrome interval gene 1*). Этот ген состоит из 14 экзонов и ответственен за синтез белка аносмин-1. Считается, что белок, кодируемый *KALIG-1*, играет важную роль в регуляции морфогенеза и специализации нервной ткани. Именно дополнительными мутациями объясняется факт наличия при синдроме Каллманна множественных пороков развития: расщепление верхней губы («заячья губа») и твердого нёба («волчья пасть»), высокое («готическое») нёбо, укорочение уздечки языка, краниолицевая асимметрия, шестипалость, а также укорочение метакарпальных костей, синдактилия,

сенсорно-нервные нарушения слуха, нарушение функции глазодвигательных нервов, мозжечковая атаксия, поражение сердечно-сосудистой системы, задержка умственного развития. Многие из этих аномалий связаны с поражением миндалевидного тракта. Описаны симптомы, связанные с пороком развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис.

Клинические проявления заболевания могут варьировать от легкого нарушения обоняния и нормального полового развития до выраженной аносмии и тяжелого гипогонадизма, а также сочетания с другими пороками развития. Рост детей с синдромом Каллманна характеризуется отсутствием пубертатного ростового скачка, однако эпифизарные зоны костей, являясь андрогензависимыми, продолжительное время остаются открытыми, и конечный линейный рост больных не страдает и даже может превышать генетически детерминированный. Отсутствие половых гормонов в организме в период пубертата сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела: снижением соотношения верхнего и нижнего сегментов тела, преимущественным ростом конечностей, слабым развитием скелетной мускулатуры, распределением подкожной жировой клетчатки по женскому типу, снижением прибавки костной массы. Половой мутации голоса не происходит. Кожные покровы сухие, бледной окраски, у подростков отсутствуют характерные для этого возраста юношеские угри. Отмечается замедление или отсутствие роста волос на андрогенчувствительных участках тела (лице, груди, подмышечной и лобковой областях), возможна гинекомастия. У больных выявляется гипотрофия или атрофия предстательной железы и семенных пузырьков, что приводит к уменьшению объема или полному отсутствию эякулята. Яички маленькие, дряблые, по объему и консистенции остаются на препубертатном уровне (менее 4 мл). При исследовании биопсийного материала обнаруживают незрелые семенные канальцы, высланные сертолиевыми клетками, сперматогонии и иногда первичные сперматоциты. Нередко наблюдается крипторхизм. Половой

член инфантильный, микропенис. Либидо и потенция снижены или отсутствуют. В связи с отсутствием периода пубертатной гиперсексуальности у пациентов не формируются полноценные сексуальные стереотипы и потому наблюдается синдром «непробужденного либидо». Как уже было замечено выше, у таких пациентов может наблюдаться ряд соматических отклонений. Из семейного анамнеза можно выяснить, что у некоторых ближайших родственников больных также присутствуют те или иные пороки развития. При исследовании эякулята наблюдаются азооспермия (отсутствие в эякуляте семенных нитей при наличии незрелых сперматозоидов) или аспермия (отсутствие в эякуляте и семенных нитей, и клеток сперматогенеза).

Таким образом, диагностическими критериями синдрома Каллманна являются: врожденный характер заболевания, сочетание гипоаносмии с нарушением полового созревания и пороками развития, снижение содержания тестостерона, уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, подтвержденный в функциональных пробах вторичный характер гипогонадизма, маленький объем тестикул с характерными изменениями эякулята.

Синдром Лоранса—Муна—Барде—Бидля: нейроэндокринное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется гипогонадотропным гипогонадизмом в сочетании с задержкой умственного развития, ожирением, пигментным ретинитом, гекса-, брахи- и синдактилией, задержкой роста. Нередко отмечаются пороки сердца, сахарный диабет, нейросенсорная глухота, гиперлипидемия. В почках выявляются кисты, клубочковый склероз. Прогрессирование пигментного ретинита зачастую приводит к слепоте, которая к 30-летнему возрасту отмечается у большинства больных. Описаны и другие неврологические нарушения: атаксия, параплегия, нистагм. Причиной гипогонадотропного гипогонадизма является недостаточность образования гонадолиберина. У 25% больных отмечается первичная тестикулярная недостаточность.

Синдром Прадера—Вилли проявляется задержкой умственного развития, небольшими

размерами кистей и стоп, низким ростом, мышечной гипотонией, инсулиннезависимым сахарным диабетом, двусторонним крипторхизмом, микропенисом, отсутствием скротальных складок, гипогонадотропным гипогонадизмом, несахарным диабетом. Для носителей синдрома также характерны микрогнатия, отсутствие аурикулярных хрящей и акромикрия. Синдром одинаково наблюдается как у мужчин, так и у женщин. В раннем детстве отмечается гиперфагия, которая способствует развитию ожирения. Содержание ТТГ, СТГ, АКТГ в пределах нормы, определяется недостаточность продукции гонадотропинов. При биопсии яичек выявляется отсутствие герминативных клеток при наличии клеток Сертоли. У 50% больных обнаружена делеция или транслокация хромосомы 15q. Ряд авторов причиной развития церебральных и гипоталамических поражений считают перенесенный перинатальный инсульт. Показано, что секреция гонадотропинов и половых стероидов у таких больных восстанавливается на фоне лечения кломифеном.

Синдром Альстрема — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором наблюдаются гипогонадотропный гипогонадизм (дефект продукции гонадолиберина), вазопрессин-резистентный несахарный диабет, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дегенеративный ретинит с исходом в полную слепоту, глухота, нефропатия (аминоацидурическая).

Синдром Клейне—Левина проявляется у подростков эпизодами гиперфагии, сексуальной гиперактивности, сменяющейся периодами сонливости, продолжающимися в течение 1–3 нед., с частичной потерей памяти. Причина заболевания не ясна, предполагается поражение гипоталамуса.

Уменьшение продукции ТТГ (или тиролиберина) приводит к развитию центрального гипотиреоза (вторичного или третичного). Клинически это проявляется сонливостью, вялостью, адинамией, снижением умственной и физической активности, брадикардией, нарушением толерантности к холоду. Появляются сухость и бледность кожных покровов, развивается атония ЖКТ с запорами, часто возникает анемия. При преобладании у пациентов симптомов ги-

погонадизма и гипотиреоза отмечается значительная задержка жидкости в организме. Лицо становится одутловатым, язык утолщается, на его боковых поверхностях сохраняются отпечатки зубов. Отек голосовых связок обуславливает осиплость и снижение тембра голоса. Речь замедлена, дизартрична.

Снижение секреции АКТГ, вызванное поражением гипофиза или гипоталамуса, служит причиной развития вторичной надпочечниковой недостаточности, для которой характерно наличие только глюкокортикоидной недостаточности при сохранении нормальной продукции гормонов минералокортикоидного ряда, поскольку дополнительная регуляция деятельности клеток клубочковой зоны коры надпочечников осуществляется через ренин-ангиотензиновую систему. Среди причин, приводящих к развитию вторичной надпочечниковой недостаточности, выделяют:

- отмену или необоснованное снижение доз длительно принимаемых глюкокортикоидных препаратов. Известно, что прием глюкокортикоидов сопровождается подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и потому при длительной терапии у больных развивается атрофия коры надпочечников. Такие изменения в надпочечниках можно ожидать при продолжительности приема препаратов (30 мг/сут гидрокортизона, или 7,5 мг/сут преднизолона, или 0,75 мг/сут дексаметазона) более 3 нед. Также под эту категорию подходят ситуации, когда у больных, находящихся на длительном лечении глюкокортикоидными препаратами, возникает дополнительная потребность в гормонах, вызванная, например, интеркуррентным заболеванием или стрессом;
- недостаточную продукцию АКТГ в результате поражения кортикотрофов. В основе данного варианта заболевания могут быть лимфоцитарный гипофизит либо мутация гена, кодирующего синтез или посттрансляционный процессинг проопиомеланокортина в АКТГ. Кроме того, вторичный гипокортицизм может возникнуть у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга после селективного удаления кортикотропиномы. Сохранивщи-

еся при этом «нормальные» кортикотрофы оказываются неспособными оперативно выйти на оптимальный уровень секреции АКТГ. В этом случае в течение нескольких месяцев у пациентов будут отмечаться признаки вторичной надпочечниковой недостаточности;

- опухоли, ишемические (инфекционные, травматические и иные) повреждения гипоталамуса, приводящие к снижению синтеза кортиколиберина.

Гипокортицизм усугубляет общую слабость, адинамию, способствует появлению диспепсических расстройств, снижает сопротивляемость больных к интеркуррентным инфекциям и к различным стрессорным ситуациям. Наблюдается склонность к появлению гипогликемических реакций. Изменения со стороны ЖКТ проявляются атрофией слизистых оболочек и уменьшением желудочно-кишечной и панкреатической секреции. В отличие от пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, у больных с дефицитом АКТГ не наблюдается гиперпигментации кожных покровов и слизистых. Напротив, нередко выявляется депигментация и снижение степени загара при инсоляции. Не следует забывать, что изолированная (функциональная) недостаточность продукции АКТГ может наблюдаться после резкой отмены глюкокортикоидных препаратов, даже если они принимались в течение нескольких недель. У женщин прекращение секреции надпочечниковых андрогенов способствует снижению либидо и исчезновению подмышечного и лобкового оволосения.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

В список обязательных методов инструментального исследования при подозрении на гипофизарную недостаточность входят:

- КТ или МРТ головного мозга;
- офтальмоскопия, измерение полей зрения.

Топическая диагностика очень важна для выяснения причин, приведших к развитию гипопитуитаризма. Наиболее информативными методами визуализации являются КТ или МРТ с контрастным усилением. В тех случаях, когда результаты КТ и МРТ указывают на наличие сосудистых нарушений в гипоталамо-гипофи-

зарной области, используется церебральная ангиография.

Гормональные диагностические пробы. Несмотря на то что поставить клинический диагноз гипопитуитаризма на основании данных анамнеза и характерной клинической картины относительно несложно, учитывая необходимость назначения пожизненной заместительной терапии, предположительный диагноз требует лабораторного подтверждения. При подозрении на пангипопитуитаризм прежде всего следует подтвердить (или исключить) признаки недостаточности секреции АКТГ и ТТГ, поскольку последствия дефицита этих гормонов представляют наибольшую опасность для жизни больного.

Для выявления вторичного гипокортицизма исследуются уровни АКТГ, кортизола в крови и суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Снижение содержания АКТГ в сочетании со снижением экскреции свободного кортизола с мочой будут свидетельствовать в пользу вторичного гипокортицизма. Наиболее информативным методом диагностики является оценка способности гипофиза увеличивать продукцию АКТГ в ответ на физиологические или фармакологические стимулы. С этой целью в клинической практике используются проба с инсулиновой гипогликемией или проба с метопираном (метирапоном). Протокол проведения инсулинотолерантного теста аналогичен таковому при выявлении соматотропной недостаточности с той лишь разницей, что в крови изучается динамика содержания АКТГ, кортизола и глюкозы. Тест будет информативным, если у пациента развилась гипогликемическая симптоматика и уровень гликемии снизился $\leq 2,2$ ммоль/л. У здоровых лиц в ответ на гипогликемию наблюдается значительное повышение уровней АКТГ (от базального, утреннего 10–40 пг/мл до 150 пг/мл и выше) и кортизола выше 550 нмоль/л в сыворотке крови.

При вторичном гипокортицизме значимого увеличения уровней АКТГ и свободного кортизола не наблюдается. Проведение теста противопоказано при наличии у пациента ИБС, артериальной гипертензии, нарушения мозгового кровообращения.

Проба с метопираном (метираном). Пациент в 24 часа принимает *per os* препарат метопиран в дозе 30 мг на 1 кг массы тела вместе со стаканом молока. В 8 часов утра следующего дня производится забор крови для исследования уровня свободного кортизола и 11-дезоксикортизола. Интерпретация теста: метопиран является блокатором фермента надпочечникового стероидогенеза 11 β -гидроксилазы, который обеспечивает превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Медикаментозное снижение уровня кортизола по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению выброса в кровь АКТГ аденогипофизом, в результате чего на фоне блокады действия 11 β -гидроксилазы происходит накопление предшественника — 11-дезоксикортизола. У здоровых лиц в ответ на введение препарата уровень АКТГ повышается до 150 пг/мл, а уровень 11-дезоксикортизола — до 7 мкг/дл (200 нмоль/л). На наличие вторичного гипокортицизма будет указывать недостаточное повышение уровня 11-дезоксикортизола (< 7 мкг/дл) на фоне низкого содержания кортизола (2–5 мкг/дл), что свидетельствует о состоявшейся адекватной блокаде 11 β -гидроксилазы.

Для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной форм надпочечниковой недостаточности используется проба с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ, кортиколиберин). Протокол проведения пробы: после подключения катетера и взятия повторных исходных проб для определения АКТГ пациенту внутривенно вводится 100 мкг кортиколиберина с последующим забором крови через 15, 30, 45, 60 и 90 мин. В норме введение КРГ приводит к повышению уровня АКТГ в плазме > 30 пг/мл. У больных с первично гипоталамическим поражением в ответ на введение кортиколиберина будет наблюдаться достоверное увеличение уровня АКТГ, чего не будет отмечаться в случае первичного гипофизарного повреждения.

Для диагностики *вторичного гипотиреоза* проводится определение содержания свободной фракции T_4 и ТТГ в плазме крови. Пониженный уровень ТТГ в сочетании с низким содержанием свободного T_4 свидетельствует о вто-

ричном гипотиреозе. Поскольку в ряде случаев уровень ТТГ может сохраняться в нормальных пределах, то диагностически значимым является снижение содержания свободного тироксина (при повторном его определении). Отдифференцировать гипоталамическую и собственно гипофизарную дисфункцию помогает проведение функциональной пробы с синтетическим тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ, тиролиберин).

Проба с тиролиберинем. Тиролиберин вводят внутривенно болюсно в дозе 500 мкг. Заборы крови для определения тиреотропного гормона производят через катетер в следующие интервалы времени: –15, 0, 15, 30, 60 и 120 мин. В норме в ответ на введение тиролиберина пик повышения уровня ТТГ в крови более чем в 2 раза наблюдается на 30-й минуте после введения ТРГ. У больных с поражением гипоталамуса повышение уровня ТТГ в плазме наступает позднее — к 60–120-й минуте, а при поражении гипофиза прироста содержания ТТГ в сыворотке крови наблюдаться не будет. При первичном гипотиреозе выброс ТТГ повышен в 3–4 раза по сравнению с базальным уровнем. Условием проведения теста является отказ от приема препаратов тиреоидных гормонов не менее чем за месяц до проведения теста.

Недостаточность секреции СТГ подтверждается только с помощью проведения различных стимулирующих проб (с инсулиновой гипогликемией, с инфузией аргинина, соматолиберина, клонидина, глюкагона, грелина). Определение уровня ИРФ-I в крови имеет лишь вспомогательное значение, поскольку его нормальный уровень не исключает наличия приобретенной соматотропной недостаточности. В случае, если у пациента с гипопитуитаризмом выявляется недостаточность продукции двух тропных гормонов и более, то проводится только один стимуляционный тест. Пациентам, у которых впервые подозревается наличие недостаточности СТГ и/или имеется гипопитуитаризм с дефицитом только одного тропного гормона, проводятся два стимуляционных теста. Наиболее эффективным физиологическим стимулом секреции СТГ является гипогликемия. В диагностических целях гипогликемию вызывают

в ходе инсулинотолерантного теста, рекомендованного Международным обществом исследования гормона роста в качестве «золотого стандарта». Утром натощак больному устанавливают катетер, через который дважды (с разницей в 15 мин) производят забор крови для определения СТГ и глюкозы. Затем больному внутривенно вводится инсулин короткого действия из расчета $0,1-0,15$ ЕД/кг массы тела до достижения гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л. Забор крови для определения СТГ и гликемии осуществляется на 15–30–45–60–90–120 мин теста. У практически здоровых лиц регистрируют подъем концентрации СТГ в сыворотке крови выше 10 нг/мл на 30–60-й минуте теста. Повышение уровня СТГ, не достигающее $3-5$ нг/мл, или его отсутствие указывает на недостаточность его секреции. Проведение теста противопоказано при сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии с поражением церебральных сосудов, эпилепсии и в пожилом возрасте. В случае наличия у пациента признаков вторичной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза до проведения теста необходимо добиться их компенсации с помощью заместительной терапии.

Помимо теста с инсулиновой гипогликемией в клинической практике для исключения или подтверждения соматотропной недостаточности используются и другие диагностические пробы.

Тест с клонидином. Клонидин вводится *per os* в дозе $0,15$ мг/м². Забор крови осуществляется на 0–15–30–60–90–120–150-й минутах. У здоровых лиц на 90–120-й минутах наблюдается значительный выброс СТГ до $20-30$ нг/мл. (Возможные побочные реакции: артериальная гипотония, сонливость.)

Тест с аргинином. Больному внутривенно капельно в течение 30 мин вводится 10% раствор аргинина гидрохлорида из расчета $0,5$ мг/кг (но не более 30 мг). Забор крови осуществляется на 0–15–30–45–60–90–120-й минутах. У здоровых лиц выброс СТГ до $12-25$ нг/мл наблюдается на 45–60-й минуте (побочные реакции — покраснение лица, гипергликемия).

Тест с глюкагоном. Глюкагон в дозе 100 мкг/м² (не более 1 мг) вводится в/м. Забор крови про-

изводится на 0–60–90–120–150–180-й минутах. У здоровых лиц наблюдается выброс СТГ более $12-15$ нг/мл на 120–180-й минуте. Среди нежелательных реакций отмечают тошноту, рвоту, абдоминальные боли.

Тест с соматолиберином. Соматолиберин вводится внутривенно струйно в дозе 1 мкг/кг. Забор крови производится на 0–15–30–45–60–90–120-й минутах. У здоровых наблюдается выброс СТГ до $30-35$ нг/мл на 30–60-й минуте. Побочных реакций не описано. Если при использовании любого из вышеперечисленных тестов повышение уровня СТГ составляет менее 3 нг/мл, то можно говорить о наличии у больного соматотропной недостаточности и необходимости назначения заместительной терапии препаратами гормона роста.

Подтверждением диагноза служит снижение уровней ИРФ-I и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-3 (ИРФСБ-3), особенно заметное у пациентов, заболевших в детском возрасте. Для правильной интерпретации полученных результатов следует принять во внимание, что голодание, нарушение функции печени, гипотиреоз, травма, высокие дозы эстрогенов снижают содержание ИРФ-I и ИРФСБ-3, тогда как СТГ, пролактин, инсулин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, андрогены, низкие дозы эстрогенов, нарушение функции почек — повышают уровни этих соединений.

Гонадотропную недостаточность подтверждают с помощью определения уровня гонадотропинов, половых гормонов в крови с привлечением функциональных проб. При определении уровня тестостерона необходимо учитывать, что утром его уровень примерно на $15-20\%$ выше, чем вечером. Для получения более точного представления об уровне тестостерона рекомендуется забор трех проб крови с интервалом в $15-20$ мин с последующим усреднением. У здорового мужчины нормальный уровень общего тестостерона в первой половине дня составляет $12-30$ нмоль/л. При уровне общего тестостерона ниже 10 нмоль/л необходимо определение свободного тестостерона или секс-связывающего глобулина для расчета содержания свободного тестостерона по специальной

формуле. Снижение уровня свободного тестостерона свидетельствует о гипогонадизме.

Определение базальных уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке крови для выявления гипопитуитаризма наиболее информативно в постменопаузе у женщин, не принимающих эстрогенных препаратов. В таких случаях концентрация гонадотропинов в норме должна быть более 20 ЕД/л. Уровень, характерный для репродуктивного возраста, свидетельствует о недостаточной продукции гонадотропинов гипофизом. В других ситуациях базальные уровни ЛГ и ФСГ оказываются менее информативными. При пангипопитуитаризме они нередко остаются в пределах нормальных колебаний. Дефицит эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин без повышения уровней гонадотропинов свидетельствует о недостаточности секреции последних и указывает на вторичный гипогонадизм.

Для дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипогонадизмом у мужчин используется проба с хорионическим гонадотропином (ХГ, хориогонин), обладающим преимущественно лютеинизирующей активностью.

Проба с хориогонином: хориогонин вводят внутримышечно в дозе 2500–5000 ЕД. Заборы крови для определения тестостерона производят перед инъекцией препарата и через 72 ч после нее. В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение хориогонина отмечается значительное повышение уровня тестостерона более 50% от исходного. При первичном гипогонадизме исходный уровень тестостерона в сыворотке крови значительно снижен и не повышается при стимуляции.

Большую помощь для оценки гонадотропных резервов гипофиза у мужчин предоставляет *функциональная проба с кломифеном*. Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней. Уровни ЛГ и ФСГ определяют до первого приема и на следующий день после последнего приема. Интерпретация результатов пробы: антиэстрогенный препарат кломифен (кломистилбегит) в малых дозах усиливает секрецию ЛГ и ФСГ аденогипофизом за счет блокады рецепторов эстрогенов гипоталамуса. При вто-

ричном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, и при синдроме Каллманна адекватного выброса ЛГ и ФСГ не наблюдается. В ряде случаев необходимо провести дифференциальную диагностику между третичным и вторичным гипогонадизмом. С этой целью проводится *проба с гонадолиберин*ом. Протокол проведения пробы: пациенту после установления катетера и взятия повторных проб крови для оценки исходного содержания ЛГ и ФСГ внутривенно вводится гонадолиберин в дозе 2,5 мкг на 1 кг массы тела. После чего производят заборы крови в следующие временные промежутки: 15, 30, 45, 60, 90 мин для определения динамики уровней ФСГ и ЛГ. В норме пик повышения ЛГ регистрируют на 15–45-й минуте, а максимум подъема ФСГ на 60–90-й минуте. Увеличение концентрации гонадотропинов после стимуляции гонадолиберином указывает на наличие третичного гипогонадизма, вызванного поражением гипоталамуса. В случае вторичного гипогонадизма (с гипофизарным поражением) повышения концентрации ЛГ и ФСГ наблюдаться не будет. Кроме того, в диагностических целях используются аналоги гонадолиберина с продленным периодом действия (бусерелин, нафарелин, декапептил). Забор крови на ЛГ и ФСГ производится исходно и через 1 и 4 ч после введения.

Гипопитуитаризм дифференцируют от тяжелых соматических заболеваний, сопровождающихся значительным похудением (при злокачественных новообразованиях, хронических инфекциях, неврогенной анорексии), при которых, несмотря на некоторое сходство, отсутствуют характерные для гипопитуитаризма лабораторные данные.

Лечение направлено на ликвидацию возможной причины заболевания и компенсацию возникшей тропной недостаточности с помощью заместительной терапии. При опухолях гипоталамо-гипофизарной области проводят оперативное вмешательство либо медикаментозную терапию. В случае выявления инфекционного процесса показана специфическая или противовоспалительная терапия. Целью заместительного лечения является повышение качества жизни, коррекция обменных наруше-

ний, уменьшение выраженности психоэмоциональных отклонений.

Недостаток продукции СТГ восполняется с помощью генно-инженерных препаратов человеческого гормона роста (соматотропина). Соматотропин назначается взрослым пациентам в стартовой дозе 0,2–0,4 МЕ/сут. Инъекции производятся один раз в день, в вечерние часы, п/к с помощью специальной шприц-ручки. Оптимальная поддерживающая доза подбирается индивидуально, ориентируясь на содержание ИРФ-I в крови, которое должно соответствовать нормативным значениям для данной возрастной группы. При необходимости доза препарата может увеличиваться каждые 4 нед. на 0,2–0,3 МЕ/сут. Средняя лечебная доза составляет 1,2–2,4 МЕ/сут. Положительный эффект ожидается спустя 3–6 мес. после начала лечения. При неэффективности лечения препаратами ГР рекомендуется использовать препараты рекомбинантного ИРФ-I. Противопоказанием для назначения препаратов гормона роста является наличие злокачественной опухоли любой локализации, наличие выраженной внутричерепной гипертензии, присутствие пролиферативной диабетической ретинопатии.

Для компенсации надпочечниковой недостаточности используют препараты гидрокортизона, кортизона ацетата и их полусинтетических производных (преднизолон). В отличие от случаев первичного гипокортицизма, при вторичной надпочечниковой недостаточности больные нуждаются в меньших суточных дозах глюкокортикоидов. При этом $\frac{2}{3}$ суточной дозы принимается в первой половине дня, $\frac{1}{3}$ — в вечерние часы. Например, при среднетяжелом и тяжелом течении надпочечниковой недостаточности рекомендуется 2–3-кратный прием. Гидрокортизон внутрь 20 мг после завтрака и 10 мг после обеда (или 10–20 мг после завтрака, 15 мг после обеда и 5 мг после ужина), или кортизона ацетат 25 мг п/з, 12,5 мг п/о (или 12,5–25 мг п/з, 12,5 п/о, 6,25 мг п/у), или преднизолон 5 мг п/з, 2,5 мг п/о. При развитии острой надпочечниковой недостаточности необходимо внутривенное введение гидрокортизона в дозе 50–100 мг каждые 6–8 ч. В случае развития минералокортикоидной недостаточ-

ности, которая, как полагают, наступает при продолжительности течения вторичного гипокортицизма более 10 лет, используется флуоокортизон (кортинефф) с начальной дозой 0,025 мг ($\frac{1}{4}$ таб.) с постепенным увеличением под контролем АД.

Компенсация вторичного гипотиреоза достигается с помощью препаратов тиреоидных гормонов. Лечение рекомендуется начинать с левотироксина натрия со стартовых доз 25–50 мкг/сут. С увеличением длительности заболевания потребность в тиреоидных гормонах может увеличиваться. Максимальная доза левотироксина составляет примерно 1–1,6 мкг/кг/сут. Препарат принимается утром натощак за 30 мин до еды. Критерием компенсации вторичного гипотиреоза является обратное развитие характерных клинических проявлений и нормальное содержание свободного T_4 в сыворотке крови. В случае сочетания гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью необходимо до назначения тиреоидных препаратов добиться компенсации гипокортицизма.

Компенсация вторичного гипогонадизма проводится после компенсации надпочечниковой и тиреоидной недостаточности. Целью лечения является восстановление вторичных половых признаков, либидо и полового поведения, коррекция обменных нарушений и поддержание нормальной минеральной плотности костной ткани. Для восстановления фертильности используются препараты гонадотропинов или их комбинация с препаратами половых стероидов. Женщинам с вторичным гипогонадизмом рекомендуется прием эстрогенов, доза которых должна полностью обеспечивать потребность женщины в натуральных половых стероидах для обеспечения всех биологических функций. Для пациенток моложе 50 лет при заместительной терапии предпочтение отдается двух- или трехфазным лекарственным средствам, содержащим натуральные эстрогены и различные гестагены, что вызывает имитацию менструального цикла и способствует психологической реабилитации.

Примерные схемы: 17 β -эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в день — 14 сут, 17 β -эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг 1 раз в сутки — 14 сут;

эстрадиола валерат 2 мг внутрь 1 раз в день в течение 9 сут с последующим присоединением на 12 сут левоноргестрела 0,15 мг 1 раз в сутки, затем перерыв 7 сут.

Трехфазный режим: 17 β -эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в день — 12 сут, 17 β -эстрадиол 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг 1 раз в сутки — 10 дней, затем 17 β -эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки — 6 дней. Пациенткам старше 50 лет назначают однофазные лекарственные средства, например 17 β -эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз в сутки + дидрогестерон 5 мг 1 раз в сутки постоянно. Если у женщины удалена матка, то заместительная терапия проводится только эстрогенами — 17 β -эстрадиол трансдермально 0,5 мг или 1 мг 1 раз в сутки.

При проведении терапии половыми стероидами обязательным является динамическое наблюдение за состоянием здоровья женщины, которое включает ежегодное УЗИ молочных желез (или маммографию у женщин старше 40 лет), УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия (один раз в полгода), мазок из шейки матки на онкоцитологию (ежегодно), биохимический анализ крови с определением липидного спектра и печеночных ферментов (один раз в полгода), остеоденситометрию (ежегодно). Противопоказаниями для назначения половых стероидов у женщин являются злокачественные опухоли матки, яичников и молочных желез, острый тромбоз, почечная и печеночная недостаточность, декомпенсация углеводного обмена, наличие гормонально-активной опухоли гипофиза.

У мужчин для заместительной терапии половыми стероидами применяются препараты тестостерона для энтерального, парентерального и трансдермального введения. Возможно применение тестостерона ундеcanoата внутрь 40–80 мг 3 раза в сутки во время еды или внутримышечно 30 мг 1 раз в 3 нед. длительно. Также при лечении может использоваться Андросгель в суточной дозе 50 мг, который быстро всасывается кожными покровами с образованием кожного резервуара тестостерона. В последние годы появился пролонгированный препарат тестостерона — тестостерона ундеcanoат (Небидо), одна инъекция которого (1000 мг)

способна поддерживать нормальный уровень тестостерона в крови в течение 3 мес. Адекватное заместительное лечение способствует восстановлению половой функции, возрастанию жизненного тонуса и устранению проявлений депрессии. К противопоказаниям для назначения андрогенов относятся злокачественные опухоли предстательной железы (ПЖ) и грудных желез, выраженные признаки обструкции мочеиспускательного тракта в результате гиперплазии ПЖ. Поэтому при проведении заместительной терапии необходим строгий контроль. В течение первого года лечения рекомендуется ежеквартальное исследование гормонального статуса и состояния ПЖ. Отмечено, что быстрое повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА), даже если его содержание не превышает 4 нг/мл, может свидетельствовать в пользу развития рака ПЖ. Поэтому если у больного в течение первых 6 мес. лечения зарегистрировано увеличение уровня ПСА более чем на 1 нг/мл, необходимо прекращение терапии и направление пациента на дополнительное обследование.

Профилактика. К мерам профилактики развития гипопитуитаризма относятся предупреждение и срочное лечение послеродовых инфекций, сепсиса, шока, остановка кровотечения.

Прогноз определяется своевременностью диагностики, тяжестью состояния и адекватностью проводимой терапии. В случае назначения адекватной заместительной терапии прогноз в отношении восстановления нормального самочувствия и трудоспособности благоприятный. Без правильного лечения смерть может наступить вследствие острой надпочечниковой недостаточности, гипотиреоидной комы или от присоединившихся острых инфекций. Большинство больных с гипопитуитаризмом нетрудоспособны (инвалиды I и II групп).

Литература

- Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. — М.: УП Принт, 2011. — 343 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — Т. XII. — 1072 с.

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 422 с.
- Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. — Тверь: Триада, 2005. — 104 с.
- Болезни органов эндокринной системы: Руководство по внутренним болезням / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — 564 с.
- Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль: ДиаПресс, 1999. — 505 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Robinson St., Meeran K. Endocrinology specialist handbook. — Martin Dunitz, 2002. — 574 p.
- Catacho P.M., Gharib H., Sizemore G.W. Evidence-based endocrinology. — Lippincott Williams&Wilkins, 2007. — 292 p.

2.8. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (В.С. Пронин, В.В. Потемкин)

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром гиперсекреции АДГ, синдром неадекватной продукции вазопрессина, гипергидропексический синдром, синдром Пархона, несахарный антидиабет) — клинический симптомокомплекс, объединяющий состояния, проявляющиеся хронической гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратацией, вызванной либо избыточной (идиопатической или эктопической) продукцией АДГ, либо усилением его действия на клетки дистальных отделов нефрона.

Исторические данные. Заболевание впервые описано К. Пархоном в 1933 г. как гипергидропексический синдром. В 1967 г. В. Шварцем и Ф. Бартером была описана неадекватная, независимая от факторов физиологической регуляции гиперсекреция АДГ как первопричина самостоятельного клинического синдрома, имеющего ряд специфических черт.

Эпидемиология. Частота синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) не уточнена. Заболевание возникает в любом возрасте одинаково часто у лиц обоего пола.

Этиология и патогенез. Среди причин, приводящих к избыточной продукции АДГ, выделяют:

- неврологические нарушения (травмы черепа, последствия неврологических операций, объемные процессы в головном мозгу, менингиты, энцефалиты, церебральные геморагии, тромбоз кавернозного синуса, субдуральная гематома, гидроцефалия, синдромы Гийена—Барре, Шая—Дрейджера, рассеянный склероз, алкогольный абстинентный синдром, психозы);
 - неопластические заболевания, сопровождающиеся эктопической продукцией АДГ или АДГ-подобных пептидов, нейрофизина (мелкоклеточный рак легкого, карцинома двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, уретры, простаты, тимомы, мезотелиома, лимфома, саркома Юинга, карциноид);
 - заболевания легких, сопровождающиеся гиперсекрецией специфического белка (пневмадина), который стимулирует продукцию вазопрессина (пневмония, туберкулез, эмпиема, саркоидоз, абсцесс легкого, фиброзно-кистозное поражение легочной ткани, пневмоторакс, аспергиллез, муковисцидоз);
 - декомпенсированный гипотиреоз и надпочечниковую недостаточность, при которых развивается гипонатриемия с компенсаторным повышением секреции АДГ;
 - препараты, способствующие стимуляции секреции АДГ или усилению его действия на собирательные канальцы: хлорпропамид, клофибрат, опиаты, тиазиды и петлевые диуретики, антагонисты дофамина, трициклические антидепрессанты, галоперидол, фенотиазины, ингибиторы МАО, винкристин, винбластин, синтетические наркотические препараты (экстази), никотин, противосудорожные средства. Например, прием карбамазепина в 5–40% случаев сопровождается развитием гипонатриемии. Нестероидные противовоспалительные препараты, как известно, потенцируют действие АДГ путем ингибирования синтеза простагландинов — функциональных антагонистов действия АДГ.
- Основным звеном в патогенезе СНС АДГ является неадекватное повышение продукции АДГ. В физиологических условиях снижение

осмолярности крови ведет к угнетению секреции АДГ и образованию менее концентрированной мочи. При СНС АДГ, несмотря на снижение осмоляльности крови, не происходит компенсаторного адекватного уменьшения синтеза АДГ или АДГ-подобных пептидов. Вследствие этого увеличивается объем внеклеточной жидкости, которая подавляет продукцию ренина и альдостерона. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и к активному натрийурезу. Гиперволемиа способствует также повышению уровня предсердного натрийуретического фактора, который усугубляет потерю натрия организмом. Однако гипонатриемия при СНС АДГ обусловлена не только гиперволемией, но зависит также от потребления воды. При нормальном или пониженном потреблении жидкости даже очень интенсивная секреция АДГ не приводит к гипонатриемии. При повышенном потреблении жидкости самое незначительное нарушение механизма регуляции секреции АДГ или механизма регуляции концентрирования мочи может вызвать СНС АДГ. Вследствие гиперволемиа возникает водная интоксикация.

Классификация. СНС АДГ может быть симптоматическим или идиопатическим (когда причина его развития неизвестна). Идиопатический СНС АДГ встречается крайне редко.

Клиническая картина. При формировании водно-электролитных нарушений больные предъявляют жалобы на недостаточное мочеотделение, неадекватное объему выпитой жидкости, прогрессирующее нарастание массы тела. Идиопатическая форма — синдром Пархона — может протекать как с постоянной, так и пароксизмальной олигурией. При этом периоды задержки жидкости длительностью в 5–10 дней сменяются спонтанным диурезом, иногда до 10 л в сутки. Период полиурии может сопровождаться симптомами дегидратации: общей слабостью, тошнотой, рвотой, ознобом, судорожным синдромом, гипотензией. Симптомы водной интоксикации возникают после снижения содержания натрия в крови ниже 120 ммоль/л, что проявляются вялостью, адинамией, головной болью, головокружением,

анорексией, тошнотой, тремором и мышечными судорогами. При гипонатриемии менее 110–100 ммоль/л развивается отек мозга с прогрессирующей неврологической симптоматикой (сонливость, потеря сознания, снижение сухожильных рефлексов вплоть до арефлексии, дезориентация, психозы, спазмы мышц вплоть до общих судорог, понижение температуры тела, псевдобульбарный паралич). Характерным проявлением синдрома является отсутствие отеков, что объясняется гипонатриемией и сравнительно небольшим объемом задержанной жидкости (3–4 л). Часто на первый план в клинической картине выступают симптомы первичного заболевания.

Лабораторные данные. Отмечают снижение осмолярности плазмы крови (ниже 275 мОсм/л), гипонатриемию (< 130 ммоль/л), гиперволемию, снижение уровня ренина и альдостерона в сыворотке крови. Содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты в плазме крови, как правило, ниже нормы или находится на нижней ее границе. Осмоляльность мочи (< 130 ммоль/л) часто превышает осмоляльность плазмы. Экскреция натрия с мочой повышена (> 20 ммоль/л) при нормальном потреблении натрия и воды. Исследование уровня АДГ самостоятельного диагностического значения не имеет, поскольку при гипонатриемии любого генеза плазменный уровень АДГ будет повышен, что и определяет низкую диагностическую ценность этого исследования. Содержание АДГ необходимо интерпретировать только с учетом реальной осмоляльности плазмы и электролитных нарушений.

Большое диагностическое значение имеет тест с водной нагрузкой. Во избежание опасности развития острой гипонатриемии до проведения теста желательно компенсировать гипонатриемию путем ограничения приема жидкости и назначением солевой диеты. Тест проводится следующим образом: пациент в течение 15–30 мин выпивает воду из расчета 20 мл/кг массы тела. Затем каждый час проводится сбор мочи с определением ее объема и осмоляльности. В норме за 5 ч в положении лежа выделяется 80% объема выпитой жидкости, при этом хотя бы в одной из проб мочи,

как правило, на 2-м часу, осмолярность становится ниже 100 мОсм/л (удельная плотность 1,005 г/мл). При синдроме неадекватной продукции АДГ выделяется только около 40% от общего объема принятой жидкости.

В список обязательных инструментальных исследований включают проведение обзорной боковой рентгенографии черепа, КТ или МРТ головного мозга, ЭКГ, УЗИ почек.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз СНС АДГ ставят на основании данных анамнеза, олигурии, отсутствии жажды, симптомов водной интоксикации и данных дополнительных методов исследования — гипонатриемии, натрийурии, гипоосмолярности плазмы крови и гиперосмолярности мочи (> 300 ммоль/л), низкого уровня в крови альдостерона. СНС АДГ дифференцируют от других патологических состояний, сопровождающихся гипонатриемией и отеками (цирроз печени, почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, гипотиреоз, гипокортицизм, прием медикаментов, влияющих на диурез (нейролептики, антидепрессанты, винкристин, диуретики и др.), а также от синдрома идиопатических отеков. Классический вариант, связанный с идиопатической продукцией АДГ (синдром Пархона), диагностируется в том случае, если отсутствуют гиповолемия, заболевания, сопровождающиеся отеком синдромом (гипокортицизм, гипотиреоз, почечная недостаточность и др.), и прием медикаментов, влияющих на диурез. Сложность дифференциальной диагностики заключается в том, что основные признаки заболевания (гипонатриемия, низкий уровень альдостерона) могут быть замаскированы бесконтрольным приемом диуретических средств.

СНС АДГ следует отличать от синдрома идиопатических отеков, который имеет сходную клиническую симптоматику, но иную патофизиологическую природу. Его патогенез связан с рядом нейрогенных, гемодинамических и гормональных изменений, ведущих к нарушению регуляции водно-электролитного гомеостаза. Этот синдром характеризуется развитием периферических или распространенных отеков. В легких случаях отмечаются лишь

небольшие локальные отеки, нередко наблюдаются только предменструальные циклические отеки. АДГ повышен у всех больных с СНС АДГ, тогда как при идиопатических отеках повышение АДГ наблюдается редко. Уровень альдостерона в крови снижен при СНС АДГ и повышен у большинства больных с идиопатическими отеками. Гипонатриемия и гипervолемия, характерные для СНС АДГ, никогда не наблюдаются при идиопатических отеках. При развитии синдрома неадекватной продукции АДГ, обусловленного приемом лекарственных средств (см. выше), снижение дозы или отмена препарата приводит к восстановлению водно-электролитного баланса в организме.

Лечение. Целью лечения является нормализация осмолярности плазмы и устранение гипергидратации. Рекомендуется ограничение потребления жидкости до 800–1000 мл/сут. В ряде случаев дополнительно используют препарат демеклоциклин, блокирующий действие АДГ на собирательные каналы. Демеклоциклин назначают внутрь по 0,6 мг 1–2 раза в день в течение 5–7 сут до наступления клинического улучшения. При назначении демеклоциклина необходимо обращать особое внимание на функцию печени, так как при печеночной недостаточности препарат оказывает гепатотоксическое действие. Также имеются данные о положительном влиянии фенитоина, обладающего центральным блокирующим действием на секрецию АДГ. Фенитоин в дозе 200–500 мг назначают внутрь 1–2 раза в день в течение 5–7 сут. После нормализации состояния назначается поддерживающая терапия с использованием мочевины в дозе 30 г/сут длительно. В остром периоде при выраженных симптомах водной интоксикации (уровень натрия в крови менее 115 ммоль/л) первые неотложные мероприятия должны быть направлены на повышение уровня натрия в крови. Для этого используется внутривенное введение гипертонического 3% раствора натрия (200–500 мл/сут) в сочетании с фуросемидом (40–120 мг/сут) и иногда фенитоином (100–300 мг/сут). Отмечают положительный эффект сочетанного использования фуросемида в комплексе с приемом поваренной соли до 3 г/сут. При СНС АДГ,

в отличие от синдрома идиопатических отеков, не следует ограничивать потребление соли.

Прогноз. Прогноз зависит от характера основного заболевания и причины, вызвавшей СНС АДГ. Тяжелые формы синдрома Пархона могут приводить к летальному исходу в результате тяжелой водной интоксикации. Полиэтиологичность синдрома затрудняет его профилактику, однако низкое потребление жидкости является общим фактором, замедляющим появление клинической симптоматики.

Критериями эффективности лечения являются нормализация уровня натрия в крови и осмоляльности плазмы, а также устранение гипергидратации. Большие надежды возлагаются на синтез новых аналогов АДГ, обладающих антагонистическим действием по отношению к антидиуретическому эффекту вазопрессина, что даст возможность в ближайшем будущем лечить СНС АДГ более эффективно и направленно.

Литература

- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — Т. XII. — 1056 с.
- Дзеранова Л.К. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона // Медицинский вестник. — 2006. — № 9.
- Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. — 3-е изд. — СПб.: ПитерПресс, 2002. — 566 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Camacho P.M., Gharib H., Sizemore G.W. Evidence-based endocrinology. — Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — 292 p.
- Molecular pathogenesis and therapy of pituitary disease / Ed K. Ho. — HypoCCS Series. — 2006. — Vol. 9. — P. 11–30.
- Williams textbook of endocrinology. — 10th ed. — Saunders, USA, 2003. — 1927 p.

2.9. Синдром «пустого» турецкого седла (Е.И. Марова)

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) — нейроэндокринное заболевание, характеризующееся эндокринными, неврологическими

и зрительными расстройствами, в основе которого лежит пролабирование арахноидальной оболочки в полости турецкого седла.

Синдром ПТС — одна из малоизученных проблем нейроэндокринологии. Актуальность этой проблемы возросла вместе с использованием в диагностике неинвазивного метода МРТ, что послужило увеличению частоты выявления ПТС.

Исторические данные. Синдром ПТС был описан достаточно давно. Еще в 1875 г. Key и Retzins отметили существование окологипофизарного, внутриселлярного субарахноидального пространства. Термин «пустое турецкое седло» введен в литературу в 1951 г. доктором Busch, который впервые на анатомическом материале описал состояние, при котором полость турецкого седла заполнена не гипофизом, а ликвором, оттеснившим уменьшенный в объеме гипофиз, распластав его в виде тонкого серпа по дну и стенкам турецкого седла. Он первый связал частично «пустое» турецкое седло с недостаточностью диафрагмы турецкого седла, опубликовав монографию «Морфология турецкого седла и ее связь с гипофизом».

Эпидемиология. По данным разных авторов, частота синдрома «пустого» турецкого седла составляет до 10% от всех пациентов с нейроэндокринными заболеваниями, а данные аутопсий указывают на обнаружение ПТС примерно в половине случаев.

Этиология и патогенез. ПТС может формироваться по ряду причин. Выделяют условно синдром первичного и вторичного ПТС. Если в анамнезе нет указаний на вмешательство в области гипофиза, то выявленный феномен ПТС расценивается как первично «пустое» турецкое седло. В случае, если развитию синдрома ПТС предшествовала операция в селлярной области — удаление краниофарингиомы, аденомы гипофиза, радиотерапия или фармакотерапия аденомы гипофиза (например, агонистами дофамина) — принято говорить о вторично «пустом» турецком седле.

В литературе обсуждаются различные причины и механизмы формирования первичного ПТС. Уменьшение объема гипофиза, какими бы причинами оно не было вызвано, ведет

к расширению супраселлярного субарахноидального пространства в полость седла. Условиями, делающими возможным пролабирование арахноидальной оболочки в полость турецкого седла, являются анатомическая неполноценность диафрагмы турецкого седла, повышение внутричерепного давления. Анатомическая неполноценность диафрагмы седла может быть врожденной или приобретенной. По некоторым данным, полное отсутствие диафрагмы седла выявляется у 20% здоровых обследованных. Приобретенная недостаточность диафрагмы седла встречается у многорожавших женщин, а также формируется в результате любых состояний, сопровождающихся гипертрофией гипофиза и стебля, с последующей инволюцией и уменьшением их объемов, что ведет к увеличению отверстия диафрагмы седла. Физиологическая инволюция гипофиза имеет место в основном у женщин, что объясняет отчетливое преобладание первичного синдрома ПТС у женщин, особенно после 40 лет. Среди факторов, ведущих к сморщиванию гипофиза и увеличению дефекта диафрагмы седла, обсуждаются спонтанный некроз аденомы гипофиза, сосудистые заболевания головного мозга, сахарный диабет тяжелого течения (с развитием апоплексии гипофиза), черепно-мозговая травма, менингит. Травматические повреждения головного мозга и ишемические процессы гипоталамо-гипофизарной области при различных инфекционных процессах, таких как менингит и др., приводят к склерозу диафрагмы и ножки турецкого седла, что способствует распространению субарахноидального пространства в интраселлярную область и формированию синдрома ПТС. При недостаточности диафрагмы также происходит пролабирование мягких мозговых оболочек в интраселлярную область, что обуславливает возможность ликворной пульсации влиять непосредственно на гипофиз и может привести к уплощению его и прижатию к дну или спинке турецкого седла; объем гипофизарной ямки в таком случае увеличивается. Kaufmann считал, что важным фактором возникновения синдрома ПТС является повышение пульсового ликворного давления (внутричерепная гипертензия, гипертоническая болезнь, гидро-

цефалия, внутричерепные опухоли). Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что для формирования синдрома ПТС наибольшее значение имеют недостаточность диафрагмы и повышение ликворного давления. Остальные факторы лишь предрасполагающие.

Исследования последних лет указывают на возможное участие аутоиммунного механизма в патогенезе синдрома ПТС. Благодаря анализу гуморального аутоиммунитета у больных с первичным синдромом ПТС лимфоцитарный аденогипофизит (ЛА) рассматривается как одна из причин последующей атрофии гипофиза с недостаточностью его функции, возможным итогом развития которого является синдром ПТС. Впервые ЛА был описан в 1962 г. Goudrie и Pinkerton у женщины, на аутопсии которой был выявлен ЛА и тиреоидит Хашимото. Гистологическая картина при ЛА сходна с другими аутоиммунными заболеваниями: инфильтрация аденогипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами с лимфоидными фолликулами и интерстициальным фиброзом. Имеются данные, что антитела к цитоплазматическим и поверхностным антигенам клеток аденогипофиза, а также гипопитуитаризм (наиболее часто дефицит АКТГ и ТТГ) указывают на наличие гипофизита. Часто при этом наблюдается умеренная гиперпролактинемия. Предполагают, что в патогенезе гипофизита участвуют антипролактотрофные антитела или же аутоиммунный процесс нарушает нормальное взаимодействие пролактинингибирующих факторов с их клеточными рецепторами. Большинство пациентов с синдромом ПТС имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания: пернициозную анемию, аутоиммунный тиреоидит, аденолит, лимфоидную инфильтрацию паращитовидных желез. До настоящего момента точно не выявлена корреляция между наличием циркулирующих антител к гипофизу и развитием гипофизарной недостаточности. Из всего вышеперечисленного вытекает, что как первичное, так и вторичное «пустое» турецкое седло — полиэтиологический синдром.

Проявления гипопитуитаризма и гиперпролактинемии у пациентов с синдромом ПТС могут иметь различное происхождение. Наибо-

лее частая причина — нарушение циркуляции спинномозговой жидкости, повышение внутричерепного давления, приводящее к сдавлению стебля гипофиза и к снижению гипоталамического контроля над аденогипофизарными функциями. В результате уменьшается влияние различных гормонов на секрецию тропных гормонов гипофиза и как следствие уменьшается продукция гормонов надпочечниками, щитовидной железой и половыми железами.

По современным представлениям гиперпролактинемия у обследованных пациентов с синдромом первичного ПТС является клиническим проявлением лимфоцитарного аденогипофизита, так как в большинстве случаев в сыворотке крови пациентов с гиперпролактинемией находят антигипофизарные антитела.

Клиническая картина. Синдром «пустого» турецкого седла сопровождается эндокринными, неврологическими и зрительными нарушениями. Основные жалобы, как правило, следующие: головные боли, головокружения, прибавка в массе тела, подъемы артериального давления, изменения половой функции, слабость, утомляемость, нарушение сна, настроения. Наиболее распространенным симптомом ПТС является головная боль (80%). Головная боль, как правило, постоянная, выраженная, больше в области лба, имеет оболочечный характер, т.е. возникает в результате ликворной гипертензии и натяжения твердой мозговой оболочки.

Клиническая картина синдрома ПТС полиморфна в смысле преобладания той или иной симптоматики. Эндокринная функция гипофиза может оставаться нормальной, снижаться и быть повышенной, когда синдром ПТС развивается на фоне гормонально-активной опухоли гипофиза. В зависимости от степени нарушения функции передней или задней доли гипофиза формируются различные клинические синдромы: гипопитуитаризм, несахарный диабет, междуточно-гипофизарная недостаточность.

В ряде случаев ПТС протекает бессимптомно и диагностируется случайно при томографическом исследовании.

Эндокринные нарушения. Функциональное состояние гипофиза при синдроме ПТС изменяется у половины пациентов, а в ряде случаев

он может сочетаться с аденомами гипофиза. Эндокринные нарушения при синдроме ПТС могут проявляться изменением тропных функций гипофиза без выраженной клинической симптоматики или явлениями гипопитуитаризма. Для синдрома ПТС также характерна гиперпролактинемия транзиторного характера, наблюдаемая при динамическом исследовании.

При изучении адренкортикоидной функции гипофиза у половины больных наблюдается снижение концентрации АКТГ в сыворотке крови и вторичная надпочечниковая недостаточность, чаще легко протекающая и имеющая субъективный характер.

Функциональная активность коры надпочечников у части больных синдромом ПТС снижена, что подтверждается при проведении стимуляционного теста с АКТГ. АКТГ-недостаточность часто сочетается с другими проявлениями гипопитуитаризма. Это сочетание, основываясь на общих аутоиммунных корнях формирования лимфоцитарного гипопизита и синдрома ПТС, можно объяснить тем, что первым клиническим симптомом лимфоцитарного гипопизита, как правило, является снижение адренкортикотропной функции гипофиза и надпочечников. Иммунологические исследования подтверждают эту гипотезу наличием антител к кортикотрофам.

Вторичной надпочечниковой недостаточности сопутствует СТГ-недостаточность. Секреция СТГ у пациентов с синдромом первичного ПТС более чем в половине случаев имеет тенденцию к снижению, как при базальном исследовании, так и при стимуляции инсулиновой гипогликемией. СТГ-недостаточность, приобретенная во взрослом возрасте, представляет собой клинический синдром, включающий нарушения липидного обмена, сопровождающийся ожирением, снижением минеральной плотности кости, нарушением сократительной функции миокарда, водно-солевого обмена и психоэмоциональной сферы.

Нарушение гонадотропной функции гипофиза у пациентов с синдромом ПТС приводит к нарушению менструального цикла у женщин в виде аменореи, олигоменореи, бесплодию, нарушению овуляции. У мужчин нарушение по-

ловой функции проявляется снижением либидо, олигоспермией, бесплодием. В том и другом случае обнаруживается снижение секреции ЛГ гипофизом.

Недостаточность функции щитовидной железы у пациентов с синдромом ПТС в большинстве случаев носит первичный характер, и причиной в данном случае является хронический аутоиммунный тиреоидит, что подтверждается увеличением секреции ТТГ и содержания антител к тиреоглобулину и микросомальному антигену тиреоцитов. Тем не менее не исключается возникновение при этом синдроме и вторичного гипотиреоза связанного с гипофизитом или со снижением секреции ТРГ. В этих условиях уровень ТТГ будет низким.

У больных синдромом ПТС чаще наблюдается изменение функции передней доли гипофиза, реже изменение функции задней доли. На настоящий момент описано много случаев сочетания несахарного диабета и синдрома ПТС, что предполагает большую вероятность развития несахарного диабета центрального происхождения на фоне синдрома ПТС.

У пациентов с синдромом ПТС нарушения углеводного обмена, в большинстве своем представленные нарушенной толерантностью к глюкозе, выявлялись в 20% случаях.

По мере изучения синдрома ПТС стало известно, что в половине случаев он может быть ассоциирован с другими эндокринными заболеваниями. Подтверждением этого являются сочетание синдрома ПТС с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, сахарным диабетом, врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Нередка ассоциация синдрома ПТС с акромегалией, болезнью Иценко—Кушинга или пролактиномой. Наконец, синдром ПТС довольно часто может сочетаться с различными врожденными аномалиями (например, с синдромом Хенда—Шюллера—Крисчена).

Неврологические нарушения наблюдаются у большинства больных с синдромом первичного ПТС и представлены в основном синдромом внутричерепной гипертензии и энцефалопатиями различного генеза. Основываясь на патогенезе синдрома ПТС, можно утверждать, что

важным фактором его возникновения служит повышение пульсового ликворного давления, ведущее в дальнейшем к увеличению размеров турецкого седла и формированию синдрома первичного ПТС. Синдром внутричерепной гипертензии является основной неврологической характеристикой, объединяющей эту группу больных и определяющей клинику и течение неврологических синдромов ПТС.

По нашим наблюдениям, почти постоянным при ПТС является церебрастенический синдром, проявляющийся преходящими когнитивно-аффектными нарушениями даже у молодых пациентов в виде ухудшения памяти, концентрации внимания, интеллектуальной работоспособности; раздражительности, слабости, обидчивости, плаксивости. Характерно также общее снижение работоспособности, переносимости физических нагрузок, снижение качества сна. Церебрастенический синдром при ПТС может быть обусловлен тем, что при повышении внутричерепного давления головной мозг находится в неблагоприятных условиях функционирования в связи с затруднением венозного оттока, ликворного дренажа, снижением артериального притока и ухудшением микроциркуляции, что часто сопровождается отеком вещества головного мозга.

Весьма часто у пациентов с ПТС ведущими являются жалобы, входящие в комплекс вестибулярного синдрома: несистемное головокружение, периодически неуверенность при ходьбе, шаткость походки. Выраженных нарушений при неврологическом обследовании этих больных обычно не выявляется.

Отмечается пошатывание в усложненной позе Ромберга (ноги стоят одна за другой, ступни в одну линию, руки вытянуты вперед, глаза закрыты), легкий дисдиадохокinez (затруднения синхронизации при быстром вращении кистей вытянутых вперед рук), негрубое промахивание при выполнении пальце-носовой пробы. Генез вестибулярного синдрома аналогичен церебрастеническому. В тесной связи с двумя предыдущими находится синдром вегетатососудистой дистонии, характеризующийся перманентно-пароксизмальным течением, проявляющийся частыми эпизодами сердцебиения,

неудовлетворенности вдохом, ощущением нехватки воздуха, кома в горле, метеозависимостью, приступообразными головными болями, нарушением сна. Как видно, основные неврологические проявления, обуславливающие снижение качества жизни пациентов с ПТС, связаны не собственно с арахноидальной грыжей в полости турецкого седла, а скорее имеют с ней общую причину в виде повышения внутричерепного давления.

Для синдрома ПТС характерно нарушение функции органа зрения. Проявляются эти нарушения зрения в виде снижения остроты зрения в случае концентрического сужения полей зрения и битемпоральной гемианопсией, отека диска зрительного нерва, одно- или двухсторонней атрофии диска зрительного нерва. Причиной этих изменений может быть как непосредственно повышение внутричерепного давления со сдавлением стволов зрительного нерва, ухудшением микроциркуляции по *vasa nervorum*, вторичным отеком нервных стволов, так и более редкое состояние — пролабирование *hiasma optica* в полость турецкого седла через отверстие в диафрагме при ее недостаточности. Офтальмологическое исследование у пациентов с синдромом ПТС имеет исключительную важность, так как изменение полей зрения и дисков зрительных нервов может наблюдаться при открытоугольной глаукоме или глаукоме с низким или нормальным внутриглазным давлением, которая, не являясь редкостью, может сочетаться с синдромом ПТС. В связи с чем необходимо исключить глаукому как причину дефектов полей зрения, ввиду различий в тактике лечения этих заболеваний.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз синдрома ПТС позволяют предположить характерные жалобы и анамнез больных, а визуализирующие исследования делают этот диагноз очевидным. При рутинной краниографии часто выявляют увеличение размеров турецкого седла, шаровидную форму, редко асимметрию. Дно седла выпуклое, выступающее, не обнаруживающее признаков местной или общей атрофии, что наблюдается при наличии аденомы гипофиза. Пневмоэнцефалография наглядно показывает наличие арахно-

идальной грыжи в полости турецкого седла, но в последнее время эти методы вытесняются более современными неинвазивными диагностическими процедурами — КТ и/или МРТ, которые в наше время стали исследованиями первой линии.

При КТ головного мозга хорошо визуализируются как костные структуры — бугорок и спинка турецкого седла, передние клиновидные отростки, ограничивающие гипофизарную ямку латерально, так и ликворные пространства, и структуры головного мозга — супраселлярная цистерна, другие цистернальные пространства, желудочковая система, а также гипофиз и его стебель. Костные структуры «пустого» турецкого седла при КТ чаще всего не изменены, без признаков атрофии и деформации.

Данные краниографии в боковой проекции, а также рентгеновская КТ с диагностической точки зрения содержат ограниченные косвенные признаки ПТС.

Современный метод диагностики ПТС — МРТ, основанная на явлении ядерно-магнитного резонанса (рис. 2.33). Метод позволяет проводить исследования без применения ионизирующей радиации, введения йодистых веществ, исследование может проводиться многократно и в 3 взаимоперпендикулярных плоскостях. Состояние гипофиза и ликворопроводящей системы наиболее наглядно и информативно оценивается в сагиттальном сечении.

Картина ПТС выглядит следующим образом: хиазмальная цистерна пролабирует в полость турецкого седла, гипофиз распластан по дну турецкого седла и имеет форму серпа или полулуния толщиной 1–2 мм. Ликвор, содержащийся в хиазмальной цистерне, гипоинтенсивен на T_1 - и гиперинтенсивен на T_2 -взвешенных изображениях. Ткань аденогипофиза обычно имеет сходство с белым веществом головного мозга. Воронка, как правило, расположена по средней линии, однако при асимметричном пролабировании хиазмальной цистерны она может быть отклонена в ту или иную сторону. В ряде случаев у пациентов наблюдают признаки повышения внутричерепного давления; расширение субарахноидальных пространств, желудочков мозга и базальных цистерн.

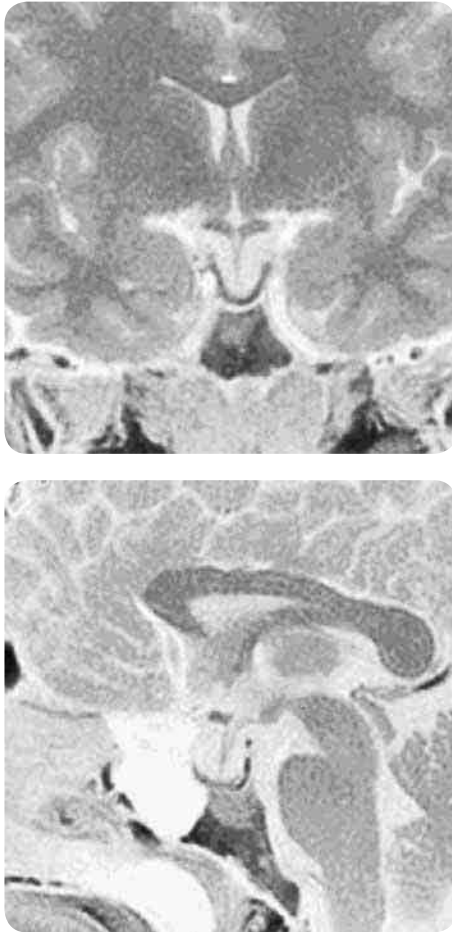


Рис. 2.33. МРТ «пустого» турецкого седла

Лабораторные методы позволяют диагностировать у пациентов с синдромом ПТС эндокринные нарушения. Для выявления гипопитуитаризма применяются исследования содержания в крови тропных гормонов гипофиза и гормонов периферических желез внутренней секреции. Изучение состояния адренокортикотропной и соматотропной функции гипофиза проводят в условиях инсулиновой гипогликемии, что позволяет определять скрытые формы недостаточности. Функциональное состояние надпочечников исследуют на основании уровня кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче в условиях теста с синактеном-депо (см. п. 2.7 «Гипопитуитаризм»).

Недостаточность функции щитовидной железы диагностируют при проведении стимуля-

ционной пробы с ТРГ, что позволяет выявить скрытый (доклинический) гипотиреоз. Для диагностики аутоиммунного тиреоидита проводят определение антител к микросомальному антигену тиреоцитов и тиреоглобулину. Для диагностики вторичного гипогонадизма используются данные определения в крови ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и Э_2 .

Для установления уровня поражения выполняют фармакодинамический тест с синтетическим гонадолиберином и оценивают реакцию ЛГ и ФСГ в крови. Для больных с патологией гипофиза характерны низкие исходные концентрации ЛГ и ФСГ, не возрастающие в ответ на введение гонадолиберина. При нарушении секреции гонадолиберина в гипоталамусе и не вовлеченном в процесс стебле реакция повышения в ответ на стимуляцию сохраняется, иногда не полностью. У мужчин проведение анализа спермы дополняет исследования гипогонадизма.

Лечение нейроэндокринных расстройств при синдроме зависит от клинической картины и функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы. Больным, имеющим гипопитуитаризм, заместительную гормональную терапию следует начинать с компенсации надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидами. При подборе заместительной терапии тиреоидными препаратами учитывают содержание ТТГ и св. T_4 в сыворотке крови. Гипогонадизм у женщин рекомендовано компенсировать препаратами эстроген-гестагенового ряда, у мужчин — препаратами тестостерона. При наличии несахарного диабета назначается терапия синтетическими аналогами вазопрессина в индивидуальной дозе.

Для улучшения гемодинамики в хиазмально-селлярной области показана дегидратационная и сосудистая терапия. Выраженность мотивационных и психовегетативных расстройств определяет введение в спектр лечебных мероприятий вегетотропных и психотропных препаратов, таких как ноотропил, кавинтон, глицерол, маннитол, лонормил, имован, новопассит.

Комбинированная заместительная терапия и дегидратация головного мозга, как правило, приводит к компенсации всех видов обмена,

восстанавливает работоспособность больных и улучшает качество жизни.

Угроза потери зрения является показанием для хирургического вмешательства. В настоящее время за рубежом широкое распространение получили трансфеноидальное экстрадуральное введение съёмного воздушного шара, заполняющегося силиконом. Альтернативный ей подход — тампонада турецкого седла жиром, мышцей, хрящом или костью с возможностью проведения одновременной аденомэктомии. С помощью перечисленных методов уже через несколько дней выраженность головных болей и зрительных расстройств уменьшается, чего в ряде случаев сложно было бы достичь терапевтическими мероприятиями. Предложен также способ лечения прогрессирующей потери зрения при этом заболевании — трансфеноидальная хиазмопексия. А у больных с внутричерепной артериальной гипертензией и синдромом ПТС с успехом применяется люмбоперитонеальное шунтирование.

Существует мнение, что сочетание спонтанной спинномозговой ликвореи и прогрессирующих зрительных нарушений в комбинации с выраженной внутричерепной гипертензией является показанием для хирургического лечения, например тампонады турецкого седла мышцей, хрящом.

Прогноз. Прогноз синдрома ПТС определяется степенью эндокринных, неврологических и офтальмологических нарушений. При адекватной симптоматической терапии возможно обеспечить благоприятное течение заболевания.

На фоне адекватной терапии удается достигать длительных ремиссий заболевания, избегать нарастания симптоматики. Необходимо обучать пациентов прислушиваться к своему состоянию без ипохондрической фиксации, правильно расценивать возникающие микросимптомы нарастания внутричерепной гипертензии, ухудшения венозного и лимфатического дренажа (характер головных болей, боли в шее, пастозность лица по утрам и др.), ориентировать пациентов на своевременное обращение к неврологу, эндокринологу и проведение регулярных повторных курсов поддерживающей терапии в амбулаторных условиях.

Литература

- Бабарина М.Б. Эндокринные аспекты синдрома «пустого» турецкого седла // В кн.: Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 311–353.
- Дедов И.И., Зенкова Т.С., Беличенко О.И., Фезина И.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике «пустого» турецкого седла // Проблемы эндокринологии. — 1993. — Т. 39. — № 4. — С. 4–7.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — Т. XII. — 1056 с.
- Эгарт Ф.М. Синдром «пустого» турецкого седла // В кн.: Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М., 2002. — С. 111–119.

2.10. Нервная анорексия (Т.Г. Вознесенская)

Нервная анорексия (*anorexia nervosa*) заболевание, характеризующееся сознательным отказом от еды в связи с активным стремлением к снижению массы тела из-за стойкой убежденности в своей излишней «безобразной» полноте и проявляющееся тремя главными симптомами: анорексией, похудением и аменореей. В данном контексте под термином «анорексия» понимают не столько истинное снижение аппетита, сколько стойкий, упорный отказ от приема пищи, вызванный сильным желанием снижения массы тела, которое может приводить к значительной кахексии.

Исторические данные. Первые описания нервной анорексии принадлежат В. Галлу и Э.Ш. Лассегу и относятся к последней трети XIX в. Активное изучение нервной анорексии началось в середине XX в. Описание клинических проявлений, течения и исходов нервной анорексии, ее патогенеза и подходов к лечению детально отражены в фундаментальных работах отечественных психиатров: М.В. Коркиной, М.А. Цивилько, В.В. Марилова и др.

Эпидемиология. Заболевание наблюдается в основном у девушек пубертатного и постпубертатного возраста. Заболеваемость нервной анорексией имеет два возрастных пика: 13–14 лет и 17–18 лет. Девушки болеют нервной анорексией в 10 раз чаще, чем юноши. У юно-

шей нервной анорексия встречается крайне редко и составляет менее 5% от всех случаев заболевания. Риск заболеваемости нервной анорексией среди женщин колеблется в пределах от 0,2 до 0,5%.

Этиология. Нервную анорексию относят к пограничной психической патологии. Выделяют нервную анорексию как самостоятельное пограничное психическое заболевание, при котором большинство больных имеют наследственную отягощенность в виде различных аномалий личности и акцентуации характера у родителей. Отдельно описывают атипичную форму нервной анорексии в структуре истерического невроза. Выделяют также синдром нервной анорексии в рамках шизофрении.

Основными факторами риска заболевания нервной анорексией являются: психические заболевания в семье и/или дисгармоничные отношения в семье, особенно психологические конфликты между матерью и дочерью. Матери девочек с нервной анорексией имеют некоторые общие черты личности и поведения. Они больше внимания уделяют своим личным и профессиональным делам, а не воспитанию дочери. Отличаются авторитарным стилем поведения и формальным отношением к дочери и ее проблемам. Они весьма долго не замечают болезни своих дочерей и приводят их к врачам с уже развернутой клинической картиной заболевания — выраженным снижением массы тела, нарушениями менструального цикла.

Также к факторам риска заболевания нервной анорексией следует отнести гипертрофированное внимание в семье к внешности, массе тела, различным диетам, наличие избыточной массы тела у родственников или у самой пациентки до начала заболевания.

Патогенез. Патогенез заболевания сложен и до конца не выяснен. Основой заболевания являются изменения психики с формированием дизморфофобических переживаний, приводящие к сознательному отказу от еды и последующему выраженному похудению. Термином «дизморфофобия» в данном контексте называют навязчивый страх невротического характера, связанный с недовольством собственной внешностью из-за имеющейся вообразимой

излишней полноты. Хроническая пищевая недостаточность во многом и определяет всю клиническую картину заболевания. Выявлены нарушения секреции гонадотропинов, запаздывающая реакция ТТГ на ТРГ, изменения секреции СТГ и кортизола, что свидетельствует о вторичной гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Однако ряд авторов предполагают, что в патогенезе заболевания играет роль и конституционально обусловленная дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы.

Классификация. Выделяют два подтипа нервной анорексии.

I подтип. В клинической картине преобладают ограничительные мероприятия по снижению массы тела. Отсутствуют неконтролируемые приступы переедания с последующими рвотами или слабительными.

II подтип. В клинической картине наряду с ограничениями в питании наблюдаются компульсивные приступы переедания с последующими искусственно вызываемыми рвотами и слабительными (так называемая булимическая форма нервной анорексии).

Клиническая картина. Заболевание начинается в тот период, когда девочка начинает активно интересоваться своей внешностью и сравнивает себя с «идеалами» красоты, культивируемыми в обществе. Чем больше расходится собственный внешний вид с «идеалом», тем сильнее переживания по поводу своей «неудачной», «уродливой», «жирной», «бесформенной» фигуры. Эти переживания резко усиливаются из-за неделикатных замечаний или насмешек окружающих, касающихся каких-либо недостатков фигуры. Особенно ранят и обижают замечания близких друзей, матери, учителей и врачей по поводу избыточной массы тела, переедания, пристрастия к сдобному и сладкому и т.д.

Таким образом, в клинической картине нервной анорексии отмечают прежде всего патологическую убежденность в своей излишней полноте. В психических переживаниях преобладают отвращение к своей «толстой» фигуре, выраженный страх перед увеличением массы тела и появлением ожирения. Постепенно формируется непреодолимое стремление к снижению массы тела, избавлению от «лишнего

жира», к достижению «стройной, изящной фигуры». Убежденность в избыточной полноте может появиться как у девушек с действительно избыточной массой тела, так и при нормальной и даже недостаточной массе тела. Как правило, пациентам более всего не нравятся «безобразно жирные» щеки, живот, бедра, ноги. На основе неадекватного отношения к своему телу постепенно формируется сверх-идея похудения. Желание снижения массы тела становится главным, доминирующим и вытесняет все другие желания. Начинает формироваться специфическое «аноректическое поведение», направленное на потерю массы тела.

Мероприятия по снижению массы тела обычно весьма разнообразны и их набор варьирует от пациентки к пациентке. В первую очередь, это самоограничения в питании. Искаженное отношение к еде и собственному телу заставляет пациенток терпеть сильный голод и тем не менее ограничивать прием пищи. Пациентки резко уменьшают количество потребляемой пищи и отказываются от целого ряда продуктов, которые избыточно калорийны (жирное, сладкое, мучное). Они скрупулезно подсчитывают число съеденных калорий, отказываются от приема пищи во второй половине дня, пьют избыточное количество воды, чтобы заглушить чувство голода.

Меняется и стиль питания. Прием пищи становится нарочито замедленным, пища режется на очень маленькие кусочки. Пациентки начинают предпочитать есть в одиночестве, а не со всей семьей, чтобы скрыть, насколько скудным стал их рацион. Когда бы ни пришли родители домой пациентка сообщает, что она только что поела. Если приходится есть с родителями, пациентки могут прятать еду в карман, заворачивать в салфетку, незаметно скармливать домашнему животному, часто отлучаться из-за стола во время еды, чтобы выбросить спрятанную пищу или вызвать искусственную рвоту.

Нередко список запрещенных самой себе продуктов очень велик, и пациентка переходит на полностью вегетарианское питание или в ее рационе остаются всего лишь несколько самых низкокалорийных продуктов. При этом количество съедаемой пищи прогрессивно умень-

шается. Иногда девочки с нервной анорексией выбирают какую-либо из наиболее известных редуцированных диет, содержащих менее тысячи килокалорий в сутки. Нередко практикуются периоды полного голодания, которые могут длиться от нескольких дней до нескольких недель, когда пациентка пьет только воду. Через несколько месяцев подобного рациона у больной даже после очень небольшого количества съеденной пищи начинают появляться ощущение пресыщенности едой, неприятное чувство крайнего переполнения желудка, распирания в животе, срыгивание, отрыжка. Более редкая стратегия самоограничения в еде — это жевание, высасывание и сплевывание пищи.

Если в период самоограничений будет съедено, с точки зрения пациентки, слишком много (в гостях, в кафе, по настоянию родителей и т.д.), то после приема пищи вызываются многократные самоиндуцированные рвоты, чередующиеся с питьем большого количества воды, используются очистительные клизмы и наиболее сильные слабительные. Очень важно, что «аноректическое поведение» весьма искусно скрывается от членов семьи. Во время соблюдения пищевых ограничений больные вынуждены преодолевать очень сильное чувство голода. Отказ от пищи, несмотря на чувство голода, происходит из-за непреодолимого стремления к снижению массы тела. Итак, значительно редуцированный пищевой рацион при нервной анорексии основан не на отсутствии аппетита, а на сознательном подавлении аппетита из-за страха прибавления массы тела. При нервной анорексии врач сталкивается с парадоксальной ситуацией, когда несмотря на выраженное истощение больная не предъявляет жалоб на отсутствие аппетита и сниженную массу тела. Другими словами, пациентки с нервной анорексией практически никогда не испытывают и не жалуются на истинную анорексию как симптом.

В период соблюдения строгих диет пациентки, как правило, заглушают сильный голод приемом больших количеств жидкости. В период соблюдения пищевых ограничений у них появляется обостренный интерес к кулинарии. Они читают кулинарные книги, начинают го-

товить сложные блюда, печь торты и печенье и буквально закармливают своих близких, особенно младших братьев и сестер. При этом сами эти блюда не едят. Подобное поведение провоцируется сильным постоянно подавляемым голодом.

Одновременно с самоограничениями в приеме пищи пациентки в целях «сжигания» калорий значительно усиливают свою физическую активность. Обычно это изнуряющие физические упражнения по несколько часов в день, интенсивный бег, занятия на тренажерах, плавание и т.д. При этом, особенно в начале заболевания, пациентки отличаются очень хорошей выносливостью, никогда не жалуются на астению, ведут сверхактивный образ жизни. Жалобы на повышенную утомляемость и физическую слабость нехарактерны для больных нервной анорексией несмотря на выраженную нехватку массы тела.

Для усиления снижения массы тела используются ежедневный прием большого количества слабительных, мочегонных препаратов, аноректических средств, стимуляторов, тиреоидных гормонов, пищевых биодобавок. Нередко практикуются ежедневные клизмы.

После начала «аноректического поведения» масса тела начинает интенсивно снижаться. Нередко за несколько месяцев происходит потеря 20% и более от первоначальной массы тела. Очень важно, что несмотря на выраженное истощение пациентки игнорируют собственную худобу и оценивают свое тело как нормальное или даже продолжают настаивать на своей излишней полноте. В психологической литературе этот феномен определяется как один из вариантов искажения «образа телесного Я».

По достижению индивидуального весового порога менструаций, обычно при потере более 8–10 кг, у пациентки начинает нарушаться менструальный цикл. Сначала нарушения менструального цикла имеют характер олиго- или опсоменореи, а затем формируется стойкая аменорея. Аменорея наступает практически у всех женщин с нервной анорексией и является облигатным признаком этого заболевания. У 25% больных нарушения менструального цикла могут начинаться на фоне «аноректиче-

ского поведения» даже без предшествующего значительного снижения массы тела. Аменорея пациенток связана со снижением уровней ЛГ и ФСГ. Именно нарушения менструального цикла обычно приводят пациенток на прием к врачу. При этом пациентки жалуются исключительно на нарушения менструального цикла и избегают вопросов о массе тела, аппетите и рационе питания.

При прогрессировании истощения достаточно быстро появляются сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей и волос, склонность к карису, увеличение количества пушковых волос на лице и теле, гипотензия, предобморочные состояния и обмороки, брадикардия, аритмия, гипотермия, повышенная зябкость, плохая переносимость жары и холода, хронические запоры, изжога, отрыжка, тяжесть в животе, метеоризм, склонность к отекам на ногах.

Больные нередко доходят до крайних степеней кахексии и попадают в реанимационные отделения. Наблюдаются и случаи со смертельным исходом на стадии кахексии. Возможна внезапная смерть от сердечной аритмии, которая может произойти и в предкахектической стадии.

Многочисленные вторичные соматоэндокринные расстройства характерны для пациентов с нервной анорексией при значительном снижении массы тела и большой длительности заболевания. Основные и наиболее частые из них.

- *Метаболические.* Гипотермия, дегидратация, электролитные нарушения (недостаточность калия, магния, кальция, фосфора), гиперхолестеринемия, гипогликемия, увеличение печеночных ферментов.
- *Сердечно-сосудистые.* Гипотензия, брадикардия, на ЭКГ удлинение интервала QT, аритмия.
- *Неврологические.* Периферическая полинейропатия, туннельные невропатии, вегетативно-сосудистая дистония, обмороки.
- *Гематологические.* Железодефицитная анемия, лейкопении, тромбоцитопении.
- *Почечные.* Преренальная азотемия, парциальный несахарный диабет, острая или хроническая почечная недостаточность.

- *Эндокринные.* Снижение уровня гонадотропинов, эстрогенов, прогестерона. Увеличение концентрации кортизола и гормона роста.
- *Мышечно-скелетные.* Крампи, тетания, мышечная слабость, остеопения.
- *Гастроинтестинальные.* Отечность и гипертрофия слюнных желез, эрозии слизистой оболочки рта, отсроченная эвакуация пищи из желудка, гастроэзофагальный рефлюкс, гастриты, сильные запоры, синдром раздраженной кишки.
- *Иммунологические.* Повышенная подверженность бактериологическим инфекциям.

Перечень осложнений нервной анорексии свидетельствует о том, что с этим заболеванием может столкнуться врач любой специальности. Пациенты с нервной анорексией предпочитают обращаться к врачам не психиатрам и всегда фиксируют внимание на своих вторичных соматоэндокринных проблемах. При этом все приемы похудения большие тщательно и искусно скрывают от врачей и родителей. Выявить самостоятельно применяющиеся больными мероприятия для похудения бывает очень сложно. Вопросы о стиле питания, массе тела вызывают неадекватные агрессивные реакции, полный отказ от общения или пациентка дает явно ложные сведения.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз нервной анорексии основывается на клинических признаках, приведенных в диагностическом руководстве Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV) и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Диагностические критерии нервной анорексии согласно Диагностическому руководству Американской психиатрической ассоциации

1. Отказ поддерживать массу тела на уровне минимальной нормы с учетом возраста и пола, при этом масса тела сохраняется на уровне как минимум на 15% ниже ожидаемого.
 2. Выраженный страх прибавки массы тела или ожирения, который присутствует даже при дефиците массы тела.
 3. Нарушение образа тела, при котором масса тела, размеры, форма тела или его отдельных частей воспринимаются «жирными» даже при дефиците массы тела.
 4. Отсутствие менструаций в трех последовательных циклах.
Диагностические критерии нервной анорексии по МКБ-10
 1. Масса тела сохраняется на уровне как минимум на 15% ниже ожидаемого или индекс массы тела составляет 17,5 кг/м² или ниже. В препубертатном возрасте наблюдается отсутствие прибавки массы тела, которая ожидается в период интенсивного роста.
 2. Потеря массы тела вызывается самим больным за счет исключения пищи, которая «полнит» и одного из следующих приемов: искусственно вызываемая рвота, прием слабительных, чрезмерные физические упражнения, использование средств, подавляющих аппетит, и/или диуретиков.
 3. Искажение образа тела принимает специфическую психопатологическую форму, при которой ужас перед ожирением сохраняется в качестве навязчивой или сверхценной идеи.
 4. Эндокринные нарушения, включающие в первую очередь дисфункцию оси гипоталамус—гипофиз—половые железы, что проявляется аменореей. Также возможно повышение уровней гормона роста и кортизола и изменения периферического метаболизма тиреоидных гормонов, нарушения секреции инсулина.
 5. При начале заболевания в препубертатном возрасте проявления пубертата задерживаются или не наблюдаются вовсе (пример: у девочек первичная аменорея и отсутствует формирование грудных желез).
- В течении нервной анорексии выделяют несколько периодов.
1. Первичный, или дисморфофобический, когда формируется недовольство собственной внешностью, но планомерных попыток снижения массы тела еще не предпринимается. Этот период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.
 2. Собственно аноректический, для которого свойственны активные мероприятия в целях снижения массы тела.
 3. Кахектический, при котором снижение массы тела достигает критического уровня, и появляются вторичные соматоэндокринные расстройства и явления гипопитуитаризма.

4. Этап редукции нервной анорексии, который связан с успешной терапией больной.

Диагностировать нервную анорексию как самостоятельное заболевание бывает достаточно сложно, так как больные не признаются в сознательном снижении массы тела и отрицают соблюдение диет.

Помимо этого, анорексия и похудение может сопровождать очень многие заболевания — соматические, эндокринные, онкологические, неврологические и психические. Для проведения дифференциального диагноза наиболее важным является правильный и полноценный вопрос больным и их родственникам.

Перечислим основные вопросы, которые следует задавать больным со снижением массы тела, чтобы суметь направить обследование в правильное русло и прийти к верному диагнозу.

- Снизилась ли ваша масса тела? На сколько килограмм и за какое время?
- Какую максимальную и минимальную массу тела вы имели за последние годы?
- Удовлетворены ли вы своей массой тела?
- Какую массу тела вы считаете для себя идеальной?
- Сколько килограмм вы хотите прибавить?
- Нравится ли вам ваша фигура?
- Какими частями своей фигуры вы недовольны?
- Пытались ли вы когда-нибудь снизить или повысить свою массу тела, и как и когда вы это делали?
- Как давно у вас снижен аппетит?
- В какой период дня ваш аппетит максимален и минимален?
- Что влияет на ваш аппетит (стрессы, эмоциональные перегрузки, нервное перенапряжение, жаркая погода, умственные и физические перегрузки, курение, алкоголь и т.д.)?
- Испытываете ли вы чувство голода?
- Насколько уменьшился объем принимаемой пищи?
- Какие продукты вы исключили из своего рациона и почему?
- Можете ли вы заставить себя есть, не ощущая аппетита, если «нет», то почему?
- Бывают ли у вас приступы повышенного аппетита с переждением?
- Испытываете ли вы тошноту, и в каких ситуациях она возникает?
- Бывает ли у вас рвота, связана ли она с приемом пищи (самопроизвольная или искусственно вызванная)?
- Изменилось ли ваше настроение?
- Испытываете ли вы печаль, тоску, внутреннее напряжение, тревогу, беспокойство, раздражительность, страх или другие отрицательные эмоции?
- Устаете ли вы больше, чем прежде?
- Испытываете ли вы слабость, повышенную утомляемость?
- Нарушился ли ваш сон?
- Изменился ли ваш менструальный цикл (полное отсутствие менструации, скудная менструация, задержки менструации)?
- При какой массе тела ваш менструальный цикл изменился?
- Какие лекарства вы употребляете сейчас и какие лекарства употребляли в течение последних 2–3 лет (слабительные, мочегонные, психотропные средства, анорексигенные средства, пищевые добавки, травы и т.д.)?
- Курите ли вы?
- Употребляете ли сейчас и употребляли ли когда-либо раньше алкоголь, наркотики?
- Насколько активный образ жизни вы сейчас ведете (интенсивность и регулярность физической нагрузки в настоящее время и в период всего заболевания)?
- Соблюдаете ли режим дня?
- Какие попытки вы делали для повышения аппетита?
- Соблюдали ли вы или соблюдаете какие-нибудь диеты?
- Есть ли продукты, которые вы не переносите?
- Бывают ли у вас боли в животе, ощущение переполненности желудка, отрыжка, изжога, горечь во рту?
- Есть ли изменения стула?
- Бывают ли у вас головокружения, предобморочные состояния или обмороки?
- Изменилось ли резко ваше зрение?
- Не беспокоят ли вас интенсивные, частые головные боли?

- Какими заболеваниями вы болели в последние годы?
- Испытываете ли вы периодически одышку, тахикардию, повышенную потливость, ознобы, повышение температуры, постоянный кашель?
- Находились ли вы последний год в выраженных стрессовых ситуациях, связанных с личной жизнью, работой, учебой?

Это минимальный перечень вопросов, которые необходимо задать больному с анорексией и со снижением массы тела. Такой детальный расспрос пациента связан с тем, что анорексия и похудение могут быть лидирующими симптомами очень широкого круга заболеваний.

Учитывая характер ответов на эти вопросы, назначается дополнительное обследование: легких, ЖКТ, эндокринной или гинекологической сферы, ЦНС и т.д. Однако вне зависимости от жалоб больного и ответов на вопросы есть необходимый минимум обследования, который обязательно надо провести любому больному с выраженным похудением. Это:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- гормональные исследования (уровень кортизола, СТГ, ТТГ, св.Т₃, св.Т₄);
- гликемический профиль;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки, турецкого седла.

Одновременно с этим необходимо рекомендовать больным в течение 2–3 нед. вести дневник питания. В нем следует отмечать: время приема пищи; название продукта и количество съеденного; силу голода перед приемом пищи (используется аналоговая шкала, где 0 баллов соответствует полному отсутствию аппетита, а 10 баллов очень сильному голоду); где и с кем принималась пища; почему принималась пища (пришло время еды, голод, еда за компанию, прием пищи через силу, для повышения массы тела и т.д.).

Заболевания, в структуре которых может наблюдаться симптом анорексии и которые приводят к значительному снижению массы тела, весьма многочисленны:

- злокачественные новообразования практически любого характера и локализации;

- эндокринные заболевания — сахарный диабет 1-го типа, тиреотоксикоз, болезнь Аддисона, гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм;
- хронические инфекции;
- кишечные гельминтозы;
- наркомания и алкоголизм;
- заболевания ЖКТ, особенно нарушенное всасывание, интоксикации;
- депрессия и другие психические заболевания;
- невротические расстройства тревожно-фобического и тревожно-депрессивного характера;
- нервная анорексия.

При выраженном истощении после исключения соматических заболеваний и заболеваний периферических эндокринных желез врач чаще всего думает о гипопитуитаризме (синдромы Симмондса и Шиена). В последние десятилетия в связи с улучшением акушерской помощи синдром Шиена встречается значительно реже.

При гипопитуитаризме анорексия и кахексия не являются ни ведущими, ни основными его признаками. Явления гипопитуитаризма могут протекать на фоне нормальной или даже несколько повышенной массы тела. Следует подчеркнуть, что при выраженной кахексии прежде всего надо исключить соматические заболевания, заболевания периферических желез внутренней секреции, а у молодых женщин — пограничное психическое заболевание — нервную анорексию.

Достаточно часто врач сталкивается с аноректическими реакциями у больных невротическими расстройствами тревожно-фобического или тревожно-депрессивного характера. Это одна из наиболее частых причин снижения аппетита и массы тела. Мы остановимся на описании тех преморбидных условий, которые способствуют тому, что снижение массы тела и аноректические реакции выходят на первый план в клинической картине невротических расстройств.

Преморбидные особенности связаны со спецификой конституционально обусловленной гипоталамической дисфункции. Она проявляется астенической конституцией и при-

вычными аноректическими реакциями на эмоциональный стресс, которые наблюдаются с раннего детского возраста. Отказ от приема пищи на фоне сильных эмоций нередко сочетается с тошнотой и рвотой, ощущениями переполненности желудка даже после небольших количеств съеденной пищи. Для подобной астенической конституции характерны не только недостаток массы тела, но и позднее установление менструального цикла (более года), синдром предменструального напряжения (совокупность соматических и психических расстройств, которые появляются за 2–14 дней до менструации и полностью исчезают сразу после ее начала), специфика вегетативного реагирования (гипотензия, вестибулопатия, липотимические (предобморочные) состояния, склонность к тахикардии, повышенная потливость, повышенная утомляемость, быстрая истощаемость). Эти больные с детского возраста отличаются сниженным аппетитом, едят мало, быстро насыщаются. При возникновении невротических расстройств конституциональные особенности декомпенсируются и переходят из субклинической в клиническую форму. Аноректические реакции становятся постоянными и более яркими, попытки есть при отсутствии аппетита или насильное кормление приводят к тошноте и рвоте, масса тела начинает прогрессивно снижаться, усугубляются или появляются нарушения менструального цикла и вегетативные расстройства.

Снижение массы тела происходит параллельно нарастанию клиники тревожных расстройств. С прогрессированием похудения на первый план выступают астенические реакции по типу панастении, усиливаются проявления вегетативной дистонии. Характерно раннее присоединение вторичных заболеваний ЖКТ: гастритов, энтероколитов, диспепсий, что нарушает всасывание и без того скудно поступающей пищи и соответственно приводит к прогрессированию похудения.

Следует подчеркнуть, что похудение в рамках невротических расстройств практически никогда не достигает степени кахексии. Важно, что больные активно жалуются на отсутствие аппетита, им не нравится своя низкая масса

тела. В анамнезе у этих больных можно обнаружить неоднократные попытки повышения массы тела: прием витаминов, биологических стимуляторов, периоды высококалорийной диеты. Для дифференциальной диагностики крайне важно не только выявить невротические расстройства тревожно-депрессивного характера, но и определить указанные особенности преморбиды. Главное в лечении этих больных купировать невротические тревожные расстройства, используя психотерапию и психофармакотерапию. После коррекции невротических расстройств аппетит и масса тела восстанавливаются самостоятельно. Если невротические расстройства носят легкий или субклинический характер, то их может лечить врач общей практики, назначая фитотерапию или препараты с транквилизирующим эффектом. Одновременно с основным лечением назначают активную витаминотерапию: препараты группы В, Е, А, аскорбиновую кислоту; курс инъекций алоэ, АТФ, препараты элеутерококка, лимонника или женьшеня. Пациентам подбирают высококалорийную легкоусвояемую диету, рекомендуют частое дробное питание. Очень важно соблюдение правильного режима дня с отсутствием физических и умственных перегрузок, полноценным сном, длительным пребыванием на свежем воздухе.

Снижение аппетита может являться одним из симптомов депрессии и сопровождаться значительным снижением массы тела. В этих случаях снижение аппетита сочетается с другими симптомами депрессии: сниженное настроение, угнетенность, подавленность, тоска, низкая самооценка, чувство вины, утрата интересов и возможности получать удовольствие, нарушения сна по типу ранних утренних пробуждений, пессимистическое отношение к своему будущему и т.д.

Трудности в диагностике депрессий заключаются в том, что в терапевтических стационарах врачи нередко сталкиваются с атипично протекающими соматизированными (маскированными) депрессиями. В таких случаях симптомы депрессии скрыты за многочисленными соматическими и вегетативными жалобами. Существует целый ряд так называемых насто-

раживающих симптомов, которые помогают врачу заподозрить у пациента депрессивное расстройство. Основные из настораживающих симптомов перечислены ниже.

1. Многочисленность, противоречивость, изменчивость жалоб, которые не укладываются в картину конкретного соматического заболевания.

2. Несоответствие жалоб, которые предъявляет больной, объективным данным, полученным при осмотре или при помощи дополнительных методов обследования.

3. Ранние утренние пробуждения на 2–3 ч раньше обычного, при которых больной пробуждается без видимых причин и не может больше заснуть.

4. Снижение аппетита с резким уменьшением количества принимаемой пищи и связанное с этим значительное и быстрое снижение массы тела за последние месяцы.

5. Суточное распределение проявлений болезни. Пик плохого самочувствия приходится на утренние часы, а к вечеру настроение и самочувствие имеют четкую тенденцию к улучшению.

6. Чувство выраженной усталости, которое не связано с какой-либо деятельностью, а предшествует умственной или физической нагрузке. Чувство усталости может возникать непосредственно после пробуждения или после очевидно незначительной физической активности. Другими словами, чувство утомления и усталости появляется вне зависимости от нагрузок или неадекватно силе нагрузки.

Столкнувшись с подобными симптомами, врачу нужно подумать о депрессии и постараться выявить ее, задавая дополнительные вопросы и беседуя с родственниками пациента.

Анорексия достаточно частый симптом депрессивных состояний, причем ее выраженность прямо зависит от степени депрессии. Выраженная анорексия и снижение массы тела обычно характерны для выраженных степеней депрессии, которую должны лечить только психиатры. Даже если депрессия носит умеренный характер, но у больного наблюдаются суицидальные мысли или попытки, продуктивная симптоматика с бредовыми построениями, зна-

чительная социальная дезадаптация, консультация психиатра абсолютно необходима. При грамотном лечении антидепрессантами вслед за снижением депрессивной симптоматики восстанавливаются и витальные функции организма, в частности аппетит и масса тела.

Лечение. Больные с нервной анорексией подлежат лечению и наблюдению у психиатров или психоневрологов. Чаще всего бывает необходимо стационарное лечение в специализированных психиатрических клиниках, во время которого в первую очередь больным налаживают адекватное питание и проводят общеукрепляющую терапию, и только после этого или одновременно с этим проводят курсы лечения психотропными препаратами и психотерапией.

Обычно не рекомендуют назначать заместительную гормональную терапию для нормализации менструального цикла при имеющемся дефиците массы тела. В первую очередь следует восстановить массу тела и только затем, при условии, что менструальный цикл не нормализуется самостоятельно, можно назначить гормонотерапию.

Профилактика. Разработанных способов профилактики нервной анорексии не существует. Можно лишь сказать, что это заболевание обычно не развивается в гармонично развитых семьях, где существуют доверительные отношения с родителями, особенно у матери с дочерью. Если девочка в подростковом периоде слишком много внимания уделяет своей внешности, недовольна своей фигурой, боится излишней массы тела, следует обязательно обратиться к психотерапевту. Психотерапия наиболее эффективна на начальных этапах заболевания, когда только формируется недовольство своей внешностью и еще не возникла патологическая убежденность в своей «безобразной полноте» и не начались систематические мероприятия по снижению массы тела. Психотерапия обязательно должна быть подобрана индивидуально. Необходимо прежде всего переключить основное внимание девочки со своей внешности на другие жизненные ценности, которые следует развивать. Очень важно попытаться понять и найти способы решения внутрисемейных конфликтов и восстановить

полноценное и, главное, неформальное внимание членов семьи друг к другу.

Прогноз. Длительное наблюдение за пациентами с нервной анорексией (в условиях специализированных центров) показало, что по истечению пяти лет от начала заболевания у 75% пациентов наступило выздоровление, у 20% больных заболевание перешло в хроническую стадию, летальный исход наступил у 5% больных. При двадцатилетнем наблюдении выздоровление отмечено у 80% больных, у 5% пациентов наблюдалась хроническая форма заболевания, летальный исход наступил у 15% пациентов. Сравнение этих исследований обнаружило увеличение риска смертности по мере увеличения длительности заболевания, что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения за больными и повышенного внимания к неблагоприятным прогностическим признакам.

Благоприятными прогностическими факторами нервной анорексии являются:

- отсутствие выраженного похудения (индекс массы тела 17 кг/м² и выше);
- отсутствие серьезных осложнений или сопутствующих заболеваний;
- наличие мотивации на лечение и нормализацию массы тела;
- понимание и поддержка со стороны близких друзей и родных.

Неблагоприятными прогностическими признаками являются:

- наличие регулярных искусственно вызываемых после приема пищи рвот, а также их спонтанное возникновение;
- поздний возраст начала заболевания;
- большая длительность заболевания;
- наличие конфликтной ситуации в семье;
- психические расстройства в анамнезе у самой пациентки и/или в семье.

При благоприятном стечении обстоятельств нервная анорексия может быть излечима и па-

циенты после ее излечения живут полноценной жизнью, имеют семью и детей.

Литература

- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. и др. Истощение // В кн.: Неврология для врачей общей практики / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Эйдос медиа, 2001. — С. 301–311.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. — М.: МИА, 2007. — 208 с.
- Вознесенская Т.Г. Нейроэндокринные синдромы // В кн.: Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 2000. — С. 391–450.
- Вознесенская Т.Г. Истощение // В кн.: Руководство по внутренним болезням для врача общей практики / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: МИА, 2007. — С. 150–157.
- Коркина М.А., Цивилько М.А., Мариллов В.В. Нервная анорексия. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
- Крылов В.И. Пограничные психические заболевания с нарушениями пищевого поведения. — СПб.: Шанс, 1995. — С. 95.
- Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 1991. — 512 с.
- Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. — СПб.: АДИС, 1994.
- Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. — М.: МИА, 2001. — 256 с.
- Фромен Л.А., Кригер Д.Т. Эндокринные нарушения обусловленные заболеваниями центральной нервной системы // В кн.: Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига, Д.Д. Бакстера и др. — М.: Медицина, 1985. — Т. 1. — Гл. 8. — С. 432–466.
- Birmingham C.L., Beumont P. Medical management of eating disorders. — Cambridge Univ. Press, 2004. — 289 p.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV. — 4th ed. — Washington, DS APA, 1994–2003. — Vol. 361. — 1914 p.
- Fairburn C.G., Harrison P.J. Risk factors for AN // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1914–1920.
- Eating disorders / Ed. J. Giannini, A.E. Slaby. — New York: Springer-Verlag Inc., 1993. — 286 p.
- Odent V. Risk factors for Anorexia Nervosa // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1913–1914.
- Steinhausen H.C. The outcome of anorexia nervosa in the 20 century // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 1284–1293.

Глава 3

Заболевания щитовидной железы

3.1. Анатомо-физиологические данные (В.И. Кандрор)

Название щитовидной железы (англ. *thyroid*, нем. *Schilddrüse*) трудно связать с ее формой, поскольку на самом деле она состоит из двух соединенных перешейком (длиной около 2 см) долей и мало напоминает щит. Томас Уортон (Thomas Wharton, 1614–1673), вслед за Везалием описавший эту железу у человека, дал ей название, по-видимому, исходя из ее близкого расположения к одному из хрящей трахеи, который по форме действительно похож на греческий щит (*θυρεος*). Щитовидная железа обладает рядом особенностей, связанных с ее структурой. Она состоит из мелких фолликулов, выстланных однослойным кубическим эпителием — тиреоцитами. Синтезируемый этими клетками предшественник тиреоидных гормонов, тиреоглобулин, поступает в основном не в межклеточное пространство (а оттуда в кровь, как пептидные продукты других эндокринных желез), а в просвет фолликула, где «дозревает», а затем проникает обратно в клетки (рис. 3.1).

Щитовидная железа вырабатывает гормоны — тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), которые регулируют множество физиологических и биохимических процессов практически

во всех тканях. Поэтому щитовидную железу считают «первой скрипкой» в эндокринном ансамбле, контролируемом высшими центрами головного мозга — гипоталамусом и гипофизом.

Щитовидная железа — одна из наиболее крупных эндокринных желез человека. У взрослого человека ее масса колеблется в пределах 15–20 г. Толщина каждой доли составляет примерно 2,5 см, длина — около 4 см. Скорость кровотока через щитовидную железу (по двум верхним щитовидным артериям, отходящим от наружных сонных, и двум нижним, отходящим от подключичных артерий) составляет 4–6 мл/мин/г, а при диффузном токсическом зобе достигает 1 л/мин.

Фолликулы щитовидной железы заполнены прозрачным белковым веществом (коллоидом), состоящим преимущественно из тиреоглобулина. Они окружены одним слоем тиреоцитов, высота которых зависит от функционального состояния железы. Клетки покоятся на базальной мембране, отделенной от них богатой сетью капилляров. По 20–40 фолликулов формируют дольки, разделенные соединительнотканнвыми перегородками. Каждая долька снабжается одним сосудом.

Базолатеральные и апикальные (обращенные в просвет фолликула) поверхности тирео-

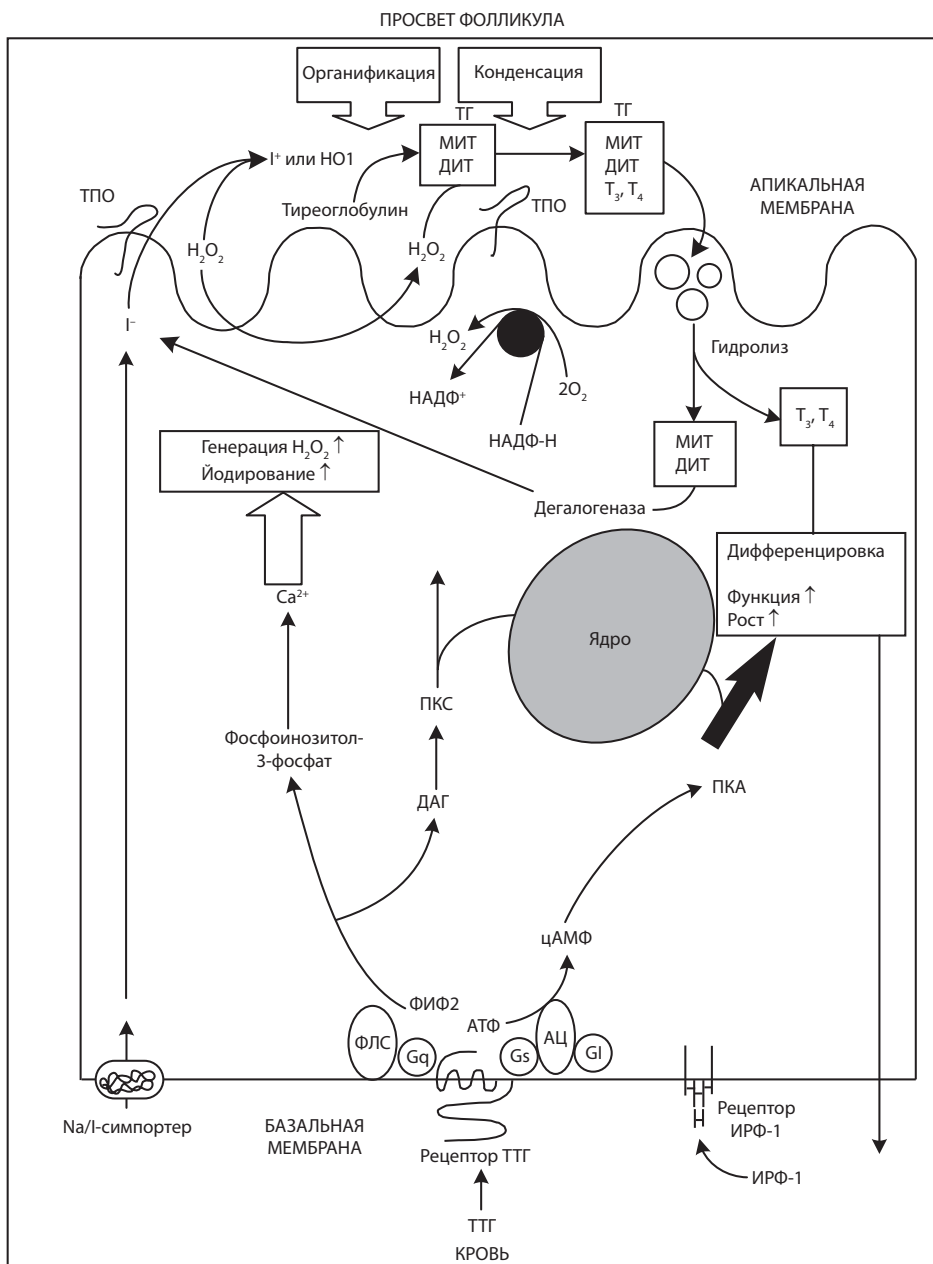


Рис. 3.1. Схема синтеза и двустороннего перемещения тиреоглобулина в фолликулярной клетке (тиреоците) щитовидной железы с отдельными элементами передачи регулярных сигналов:

Тг — тиреоглобулин; ФЛС — фосфолипиды; АЦ — аденилатциклаза; ФИФ2 — фосфоинозитолдифосфат; ДАГ — диацилглицерин; ПКА — протеинкиназа А; ПКС — протеинкиназа С; ДИТ — диодотирозин; МИТ — моноидотирозин; ТПО — тиреоидная пероксидаза

цитов существенно различаются по своим структурным и функциональным свойствам. От апикальной мембраны в просвет фолликула отходят множественные микроворсинки. Именно на этой мембране или вблизи нее происходит

йодирование тиреоглобулина и осуществляется экзо- и эндоцитоз коллоида.

Между тиреоцитами и в интерстициальной ткани железы разбросаны парафолликулярные клетки (С-клетки), в которых вырабатывается

кальцитонин (гормон, снижающий уровень кальция в крови). Эти клетки не контактируют с просветом фолликулов и содержат больше митохондрий, чем тиреоциты.

Эмбриология. Примерно через 1 мес. после зачатия (при длине эмбриона около 4 мм) можно различить утолщение и выпячивание эпителия дна глотки, которое постепенно отделяется от нее, образуя закладку щитовидной железы, соединенную с глоткой язычно-щитовидным протоком. К 8-му месяцу этот проток рассасывается, оставляя после себя слепое отверстие в корне языка. Клетки нижней части протока дифференцируются в пирамидальную (отходящую от перешейка) долю щитовидной железы. Фолликулярная структура железы формируется после 3-го месяца, и в фолликулах постепенно накапливается коллоид.

Клетки будущей щитовидной железы плода начинают синтезировать тиреоглобулин уже на 20-й день беременности, но способность накапливать йод (в форме йодида) и синтезировать тиреоидные гормоны появляется только на 11-й неделе. Примерно в эти же сроки гипофиз начинает секретировать ТТГ. Скорости продукции и распада T_4 в расчете на единицу массы тела у плода на порядок превышают эти показатели у взрослого человека. Кроме того, у плода образуется больше 3,3',5'-трийодтиронина (реверсивный трийодтиронин, rT_3), чем у взрослого.

Йод и синтез тиреоидных гормонов. Основная функция щитовидной железы заключается в синтезе T_4 и T_3 , которые необходимы для созревания, роста и функционирования практически всех тканей организма. Особенность тиреоидных гормонов заключается в присутствии нескольких (трех или четырех) атомов йода в их молекулах (рис. 3.2). Поэтому йод играет важнейшую роль в функции щитовидной железы.

Щитовидная железа поглощает примерно 60 мкг йода в сутки; потери йода (в основном с мочой) составляют около 110–170 мкг/сут. Йодид плазмы полностью фильтруется в почечных клубочках, но 60–70% его пассивно реабсорбируются в почечных канальцах. Поэтому рекомендуемые дозы потребления йода состав-

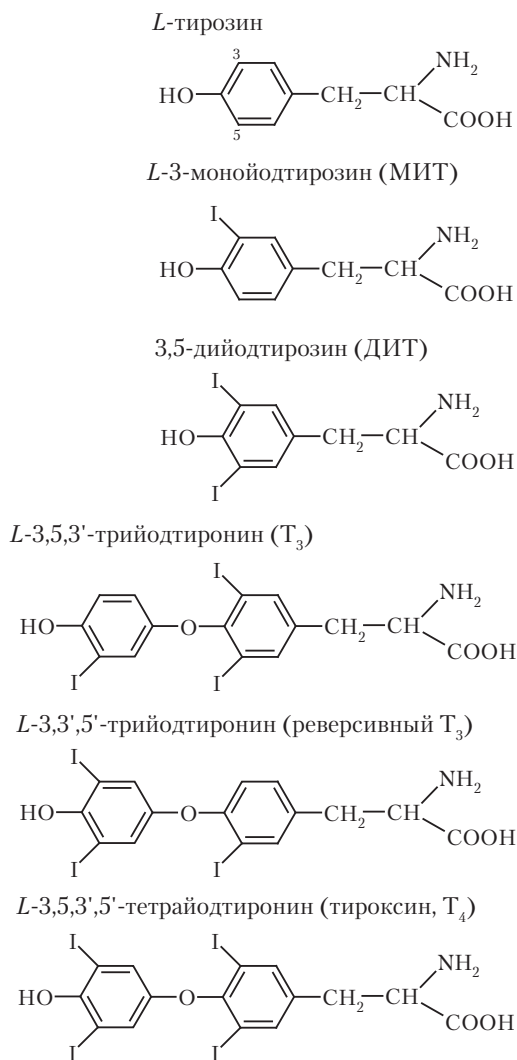


Рис. 3.2. Йодированные тирозины и тиронины в молекуле тиреоглобулина

ляют не менее 100 мг/сут (для взрослых лиц — 150 мкг калия йодида, для беременных женщин — 200–300 мкг и для детей — 90–120 мкг). Суточные потребности в йоде широко колеблются и зависят от его содержания в почве, воде и продуктах питания. Йод потребляется как в неорганической, так и в органической форме. Превращаясь в йодид, он быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ и распределяется в основном во внеклеточной жидкости, где его концентрация составляет 10–15 мкг/л (около 10^{-7} М); его общее содержание вне щитовидной железы достигает 250 мкг,

но больше всего йода (около 8 мг) присутствует именно в щитовидной железе.

В какой бы форме йод ни поступал в организм, он поглощается щитовидной железой только в форме йодида. Захват йодида щитовидной железой из плазмы осуществляется специальным белком — натрий-йодидным симпортером (НЙС), молекулы которого расположены на базолатеральной мембране тиреоцитов. У человека этот белок состоит из 643 аминокислотных остатков. Транспорт йодида — активный процесс, зависящий от натриевого градиента по обе стороны базальной мембраны: перенос 2 ионов натрия по градиенту концентраций сопровождается входом в клетку одного атома йодида против электрохимического градиента. НЙС присутствует на мембранах и других клетках, способных накапливать йодид (слюнных и молочных железах, слизистой желудка и др.). Благодаря работе НЙС концентрация йодида в этих клетках оказывается в 20–40 раз выше, чем во внеклеточной жидкости.

В механизмах транспорта йодида принимает участие и второй белок — пендрин. Этот белок локализуется в *апикальной* мембране тиреоцитов, но присутствует также в тканях внутреннего уха и почках. Считается, что он переносит йодид через апикальную мембрану тиреоцитов в просвет фолликула, где происходит окисление йодида и его присоединение к остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина. Таким образом, для синтеза тиреоидных гормонов необходимо присутствие не только НЙС на базальной мембране тиреоцитов, но и пендрина на их апикальной мембране.

Синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе требует ряда реакций с участием йодида. Первая реакция — окисление йодида и присоединение промежуточной формы йода к остаткам тирозина в молекулах тиреоглобулина (органификация йода) — приводит к образованию неактивных предшественников гормонов — монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ), остающихся в составе тиреоглобулина. Окисление йодида катализируется тиреоидной пероксидазой (ТПО) — гемсодержащим гликопротеином, состоящим из 933 аминокислотных остатков. Этот фермент рас-

полагается в апикальной мембране тиреоцитов таким образом, что его остатки с 1-го по 844-й находятся в просвете фолликула.

Йодирование органических молекул требует присутствия кислорода. Реакция, катализируемая ТПО, ингибируется пропилтиоурацилом (ПТУ) и высокими концентрациями йодида (эффект Вольфа—Чайкова). Быстро исчезающая активная форма йода может представлять собой гипойодную кислоту, нейтральный йод или йодиний. Образование перекиси водорода, непосредственно окисляющей йодид, сопряжено с переносом электронов НАДН- и особенно НАДФН-оксидазой при окислении глюкозы и других субстратов в митохондриях тиреоцитов. Йодирование тирозильных остатков в молекуле тиреоглобулина происходит на границе клетки и коллоида.

Синтез тиреоидных гормонов предполагает создание эфирной связи между двумя молекулами ДИТ или одной ДИТ и одной МИТ, в результате чего образуются соответственно Т₄ и Т₃. Эта реакция, называемая конденсацией, также катализируется ТПО.

В любом случае синтез тиреоидных гормонов происходит лишь в недрах тиреоглобулина. Ген тиреоглобулина локализован на хромосоме 8q24. Информационная РНК тиреоглобулина примерно в 10 раз крупнее средней мРНК эукариотических клеток. Как и все белки, предназначенные «на экспорт» из клеток, тиреоглобулин синтезируется на полисомах вместе с так называемым сигнальным пептидом, который обеспечивает его проникновение в цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума. Далее сигнальный пептид отщепляется, и белок через гладкую эндоплазматическую сеть поступает в аппарат Гольджи. Одновременно с отщеплением сигнального пептида начинается гликирование тиреоглобулина, которое заканчивается в аппарате Гольджи. Окончательное содержание углеводов в молекуле гликопротеина составляет 8–10% его молекулярной массы. Гликирование — необходимое условие поступления тиреоглобулина в просвет фолликула. После присоединения остатков сиаловой кислоты тиреоглобулин в составе так называемых пузырьков экзоцито-

за перемещается к апикальной мембране клетки. Направленное движение пузырьков зависит от целостности цитоскелета клетки. Мембраны пузырьков сливаются с клеточной мембраной, и их содержимое поступает в просвет фолликула. Помимо тиреоглобулина, пузырьки содержат ТПО.

Гомодимер тиреоглобулина (молекулярная масса 660 кДа) содержит 134 остатка тирозина. Йодируются только 25–30 из них и еще меньше подвергаются конденсации, что зависит от их расположения в определенных аминокислотных последовательностях белка. В условиях нормального йодирования (около 25 атомов йода на молекулу тиреоглобулина) в каждой молекуле тиреоглобулина образуются 3–4 молекулы T_4 ; на 5 молекул T_4 приходится одна молекула T_3 .

В тиреоцитах происходит и обратный процесс — эндоцитоз тиреоглобулина из просвета фолликула (коллоидного пространства) в клетку. Свободные мембраны пузырьков концентрируются у апикальной поверхности тиреоцитов и поглощаются микроворсинками (псевдоподиями) клеток. Перенос тиреоглобулина в клетку ограничивает скорость продукции тиреоидных гормонов. Эндоцитозные пузырьки («коллоидные капли») сливаются с лизосомами клетки, образуя так называемые фаголизосомы, в которых происходит гидролиз йодированного тиреоглобулина. Высвобождающиеся при этом T_4 и T_3 секретируются в кровь (см. рис. 3.1). В гидролизе тиреоглобулина принимают участие ферменты лизосом, активные в кислой среде. Полностью высвобождаются из тиреоглобулина преимущественно T_4 и T_3 , тогда как большинство МИТ и ДИТ остается в составе олигопептидов. Протеолиз тиреоглобулина происходит по мере миграции фаголизосом к базальной (обращенной к капиллярам) мембране клетки. Средние концентрации T_4 и T_3 в ткани щитовидной железы составляют соответственно 0,3 и 0,02 мкмоль/г (200 и 15 мкг/г).

Пока неясно, происходит ли секреция T_4 и T_3 в кровь путем простой диффузии (за счет градиента концентраций) или путем активного транспорта с участием переносчиков. Большинство молекул йодтирозинов быстро дейодиру-

ется в клетках щитовидной железы, причем не весь освобождающийся при этом йодид утилизируется повторно. Из железы в кровь за сутки выделяется около 50 мкг йода.

Щитовидная железа отличается от других желез внутренней секреции большим запасом своих гормонов и медленной скоростью их кругооборота. Это обеспечивает защиту от дефицита йода и прекращения синтеза гормонов. Прием здоровым человеком антитиреоидных средств в течение почти 2 нед. практически не снижает концентрации T_4 в сыворотке. Запасов T_4 в щитовидной железе (около 5 мг в железе весом 20 г) достаточно для сохранения эутиреоидного состояния на протяжении 50 сут и более.

Участие в синтезе тиреоидных гормонов — единственно известная физиологическая роль йода. Этот микроэлемент поглощается из крови многими органами, но только в щитовидной железе он входит в состав биологически активных соединений. Йодид продолжает поступать в щитовидную железу до тех пор, пока градиент его концентрации между тиреоцитами и плазмой крови не превысит 100:1. В оттекающей от щитовидной железы крови, кроме T_4 и T_3 , присутствуют небольшие количества МИТ, ДИТ и тиреоглобулина. Последний также покидает железу через лимфатические сосуды. Освобождающиеся при гидролизе тиреоглобулина МИТ и ДИТ быстро дейодируются НАДФ-зависимой дейодиназой, и образующийся свободный йодид используется в новом цикле синтеза тиреоидных гормонов. В тиреоглобулине человека отношение T_4/T_3 составляет 15:1, но секретируются они в соотношении 10:1, что свидетельствует о некотором дейодировании T_4 в самих тиреоцитах.

Тиреоидные гормоны в сыворотке. Биологическая активность тиреоидных гормонов зависит от их периферического метаболизма. В плазме присутствуют различные йодтиронины и их производные. В наибольшей концентрации содержится T_4 , поступающий только из щитовидной железы. Хотя железа секретирует и T_3 , 80% его количества в плазме обусловлено 5'-монодейодированием наружного кольца T_4 в периферических тканях. Основные йодтиро-

нины плохо растворяются в воде и поэтому находятся в плазме в обратимо связанном с белками виде. T_4 связывается главным образом с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), транстиретином (ТТР), раньше называемом тироксинсвязывающим преальбумином, и альбумином.

С ТСГ связано примерно 75–80% T_4 . ТСГ представляет собой гликопротеин с 20% углеводов по молекулярной массе. Он содержит одно связывающее место для T_4 или T_3 , и его связывающая емкость (21 мкг T_4 /100 мл) эквивалентна его концентрации в плазме (270 нмоль/л). Изменения уровня этого белка параллельны изменению концентраций общих T_4 и T_3 в плазме. ТТР не содержит углеводов и присутствует в плазме как часть комплекса с витамин А-связывающим белком. Его концентрация в плазме составляет примерно 4 ммоль/л (250 мкг/мл). Сродство ТСГ к T_3 примерно в 20 раз меньше его сродства к T_4 . ТТР обладает двумя связывающими тиреоидные гормоны местами, но вторая молекула T_4 связывается с этим белком только при высокой концентрации гормона. В спинномозговой жидкости тиреоидные гормоны связаны в основном с ТТР. Сродство альбумина к тиреоидным гормонам гораздо меньше сродства ТСГ и ТТР, но из-за его высокой концентрации в плазме с ним оказываются связанными до 10% гормонов. Все эти белки синтезируются в печени. От 3 до 6% T_4 и T_3 в плазме связаны с липопротеинами, которые могут участвовать в доставке T_4 к определенным тканям. Связывание тиреоидных гормонов с белками плазмы замедляет метаболизм и кругооборот T_4 и T_3 и формирует значительный их резерв в крови. Связывающие белки плазмы слабо фильтруются в почечных клубочках, что определяет пренебрежимо малую экскрецию T_4 и T_3 с мочой.

При любой данной скорости продукции тиреоидных гормонов общий их уровень в плазме обратно пропорционален скорости их метаболического клиренса. Считается, что в клетки проникают только свободные гормоны, а связанные с белками остаются во внутрисосудистом пространстве. Скорость метаболического клиренса гормонов изменяется параллельно

доле их свободных форм. Поэтому увеличение связывания тиреоидных гормонов с белками плазмы (как это характерно для беременности, сопровождающейся повышением уровня ТСГ) временно снижает уровень свободных форм и скорость их метаболического клиренса на фоне возрастания концентрации общего T_4 .

Поглощение клетками и внутриклеточное распределение. Предполагается существование насыщаемых стереоспецифичных и энергозависимых систем транспорта тиреоидных гормонов в периферические клетки, осуществляемого семейством Na^+ -независимых транспортеров L-аминокислот. Обратный выход тиреоидных гормонов из клеток в плазму опосредуется, по-видимому, верапамилчувствительным механизмом. Концентрация T_3 в цитоплазме клеток в 2–3 раза превышает его уровень в крови. При этом содержание гормона в ядрах клеток печени, почек, сердца и головного мозга в 50–250 раз выше, чем в цитоплазме этих клеток. Исключение составляет гипофиз, в котором T_3 равномерно распределяется между ядрами и цитоплазмой.

Метаболизм тиреоидных гормонов и селенодейодиназы. Наиболее важный путь метаболизма T_4 — монодейодирование его наружного кольца (5'-дейодирование) с образованием активного T_3 . Эта реакция катализируется дейодиназами 1-го и 2-го типа. Дейодирование внутреннего кольца T_4 и T_3 катализируется дейодиназой 3-го типа и приводит к инактивации тиреоидных гормонов. Дейодиназы всех трех типов содержат в своем каталитическом центре селеноцистеин и поэтому называются селенодейодиназами. Селен выступает в роли акцептора йода. Дейодиназа 1-го типа локализована в плазматической мембране клеток печени, почек, щитовидной железы, но не ЦНС, и дейодировует преимущественно rT_3 . Она высокочувствительна к ингибирующему действию ПТУ и активируется высокими концентрациями T_4 . Именно этот фермент определяет в основном периферическое превращение T_4 в T_3 , особенно при гипотиреозе. Дейодиназа 2-го типа локализуется в эндоплазматическом ретикулуме различных клеток (включая ЦНС), действует главным образом на T_4 и rT_3 , нечувствительна

к ПТУ и служит источником T_3 не только для плазмы, но и для самих клеток. Дейодиназа 3-го типа, как уже отмечалось, инактивирует T_3 и T_4 . Она присутствует преимущественно в плаценте, ЦНС и печени плода и, как и дейодиназа 2-го типа, нечувствительна к ПТУ. Исходя из локализации дейодиназ, предполагается, что под действием фермента 1-го типа образование T_3 происходит вблизи клеточной мембраны, почему этот гормон легко попадает обратно в плазму. С другой стороны, тот T_3 , который образуется из T_4 под действием дейодиназы 2-го типа, появляется ближе к ядрам клеток и туда же поступает. Что касается дейодиназы 3-го типа, то тиреоидные гормоны увеличивают ее синтез, формируя тем самым дополнительную петлю обратной связи, поддерживающую гомеостаз T_3 в организме.

У здорового взрослого человека объем распределения T_4 составляет около 10 л, концентрация в плазме — примерно 8 мкг%, а период полужизни ($t_{1/2}$) — 6,7 сут. Сродство T_3 к ТСГ в 10–15 раз ниже сродства T_4 ; объем его распределения в 4 раза больше, чем T_4 , а скорость метаболического клиренса достигает 24 л/сут. Нормальная концентрация T_3 в плазме в среднем равна 1,8 нмоль/л, или 120 нг%, а суточная продукция (около 50 нмоль, или 33 мкг) составляет примерно 46% от продукции T_4 . Дейодированию в 5'-положении подвергается около 40% секретлируемого T_4 . Примерно столько же дейодированное в 5'-положении с образованием rT_3 . Таким образом, 80–85% T_3 и практически весь rT_3 образуется путем периферического дейодирования T_4 . В условиях эутиреоза секреция T_3 щитовидной железой и его образование на периферии под действием дейодиназы 1-го типа (чувствительной к ПТУ) определяет всего 40% общего количества T_3 в плазме; остальная его часть образуется из T_4 под действием дейодиназы 2-го типа (в основном в скелетных мышцах, где этого фермента особенно много). Хотя большая доля образующихся на периферии T_3 и rT_3 выходит из клеток в плазму, некоторое их количество успевает деградировать в клетках.

К другим путям метаболизма тиреоидных гормонов относится их конъюгирование с глюкуроновой кислотой, что приводит к их вы-

ведению с желчью. Реакции дезаминирования и декарбоксилирования тиреоидных гормонов имеют, по-видимому, меньшее значение. T_3 метаболизируется в основном путем 5-дейодирования под действием дейодиназы 3-го или 1-го типа. В результате образуется 3,3'-дийодтиронин, который быстро распадается до моноидтиронина и тиронина. Тиронин и йодид, которые не поглощаются щитовидной железой, выводятся с мочой.

В печени и почках, где содержатся большие количества дейодиназы 1-го типа, основное количество T_3 , присутствующего в клеточных ядрах, происходит из плазмы. В коре головного мозга, гипофизе и буром жире, которые содержат большие количества дейодиназы 2-го типа, более половины ядерного T_3 образуется местно из T_4 в самих клетках. Поскольку снижение уровня T_4 активирует дейодиназу 2-го типа, клеточные ядра этих тканей продолжают получать некоторое количество T_3 даже в этих условиях.

Механизм действия тиреоидных гормонов.

Тиреоидные гормоны действуют, связываясь со специфическими ядерными белками-рецепторами, которые в виде димеров с ретиноидными рецепторами локализуются на определенных участках (тиреоидчувствительных элементах, ТЧЭ) ДНК. Сродство тиреоидных рецепторов (ТР) к T_3 более чем в 10 раз превышает их сродство к T_4 . Гены ТР у человека локализованы на хромосомах 17 (ТР α) и 3 (ТР β). В результате альтернативного сплайсинга мРНК этих рецепторов образуется несколько белковых продуктов. К активным относятся ТР α -1, ТР β -1, ТР β -2 и ТР β -3. В ТР различают ДНК-связывающий, лигандсвязывающий и трансактивирующий домены. Считается, что ТР β опосредуют механизм отрицательной обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, а также развитие тканей внутреннего уха (улитки), тогда как ТР α опосредуют преимущественно влияние тиреоидных гормонов на функцию сердца и энергетический обмен. Тиреоидные гормоны активируют транскрипцию одних генов (позитивная регуляция) и блокируют транскрипцию других (негативная регуляция). На позитивно регулируемых генах связывание T_3 с комплек-

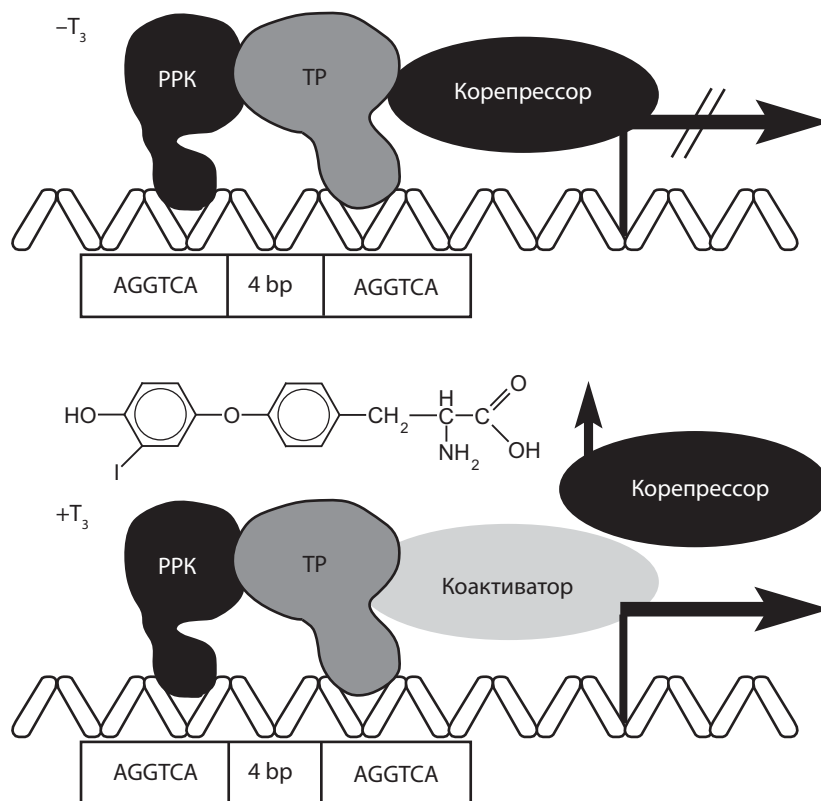


Рис. 3.3. Схема взаимодействия рецептора T₃ с другими внутриядерными белками и тиреоидчувствительным элементом ДНК

сом TR–ТЧЭ изменяет конформацию TR, что приводит к отсоединению от них корепрессоров транскрипции и присоединению коактиваторов этого процесса (рис. 3.3). Действие T₃ прекращается при его отсоединении от TR.

Примерами негативно регулируемых генов служат ген β-субъединицы ТТГ, ген общей α-субъединицы гликопротеиновых гормонов гипофиза и ген TRG. Негативная регуляция может объясняться присутствием особых (негативных) ТЧЭ в промоторах этих генов. Предполагается также, что там, где осуществляется негативная регуляция, TR в отсутствие T₃ связаны с коактиваторами транскрипции, а добавление T₃ вызывает диссоциацию этих комплексов, вследствие чего транскрипция генов угнетается.

Связывание тиреоидных гормонов с ядерными рецепторами не исчерпывает возможных механизмов их действия. Активно исследуется взаимодействие этих гормонов с белками плазматической мембраны клеток, митохондриями

и другими субклеточными элементами. Однако важнейшим механизмом действия T₃ в настоящее время признается именно ядерный.

Имеющиеся данные позволяют считать T₄ прогормоном, из которого путем 5'-дейодирования образуется активный T₃. Однако поскольку T₄ подавляет активность дейодиназ 1-го и 2-го типа, его можно рассматривать и как активный гормон, который непосредственно блокирует собственную активацию.

Регуляция функции щитовидной железы.

Щитовидная железа вместе с гипоталамусом и гипофизом участвует в формировании классической системы обратной связи, позволяющей корректировать колебания уровня свободных тиреоидных гормонов (рис. 3.4). Однако эта система не является замкнутой. На взаимодействия между гипоталамусом, гипофизом и щитовидной железой влияют высшие центры головного мозга, различные гормоны и нейропептиды.

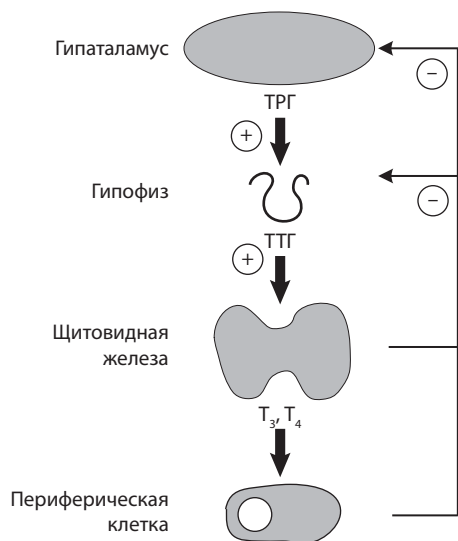


Рис. 3.4. Обратные связи в системе гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа—периферические клетки

Тиролиберин (тиреотропин-рилизинг-гормон, ТРГ) представляет собой модифицированный трипептид (пироглутамил-гистидил-пролинамид), который образуется из более крупного предшественника пре-про-ТРГ и высвобождается из него под действием специфической пептидазы. Хотя концентрация тиролиберина в гипоталамусе весьма велика, более 80% его содержится во внегипоталамических отделах головного мозга, где он, по-видимому, играет роль нейротрансмиттера, регулирующего поведенческие и электрофизиологические процессы. Помимо головного мозга, ТРГ экспрессируется в С-клетках щитовидной железы, β -клетках поджелудочной железы, предстательной железе и яичках, а также в спинном мозге. Источником ТРГ, регулирующего секрецию ТТГ, служит мелкоклеточная область паравентрикулярного ядра гипоталамуса. В гене пре-про-ТРГ присутствуют ТЧЭ, опосредующие негативную регуляцию его транскрипции. По аксонам пептидергических нейронов ТРГ достигает срединного возвышения, откуда выделяется в капилляры гипоталамо-гипофизарной портальной системы. Тела нейронов, в которых синтезируется ТРГ, находятся под влиянием катехоламинов, нейропептида Y и соматостатина. Все эти соединения способны изменять

скорость синтеза пре-про-ТРГ. Уровень тиролиберина в периферической крови поддается определению только у новорожденных.

ТРГ взаимодействует с рецепторами, расположенными на мембране тиреотрофных клеток передней доли гипофиза, что приводит к активации фосфолипазы С, повышению уровня инозитолтрифосфата и высвобождению ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума этих клеток. Тиреоидные гормоны не только снижают синтез мРНК пре-про-ТРГ, но и блокируют действие ТРГ на секрецию ТТГ. Экзогенный ТРГ стимулирует секрецию как ТТГ, так и пролактина, однако роль эндогенного ТРГ в качестве модулятора секреции пролактина остается неясной, поскольку кормление грудью, увеличивая уровень пролактина в сыворотке, не сказывается на содержании ТТГ.

Основным регулятором морфологического и функционального состояния щитовидной железы является ТТГ, который контролирует практически все процессы синтеза и секреции тиреоидных гормонов — поглощение йодида, синтез НИС, кровотоков в щитовидной железе, поступление йодида в коллоидное пространство, образование перекиси водорода, синтез ТПО и тиреоглобулина, образование НАДФ в пентозном цикле, пиноцитоз тиреоглобулина, секрецию T_4 и T_3 через базолатеральную мембрану, а также пролиферацию тиреоцитов. Образование псевдоподий на апикальной мембране тиреоцитов и все последующие процессы образования и секреции T_4 и T_3 также стимулируются ТТГ. Однако в регуляции активности щитовидной железы принимают участие и другие факторы (йод, катехоламины, простагландины, эпидермальный и инсулиноподобный факторы роста и т.д.). Клетка щитовидной железы интегрирует множество сигналов в единый координированный процесс биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов.

Рецепторы ТТГ, локализующиеся на базальной поверхности тиреоцитов, принадлежат к семейству сопряженных с G-белком рецепторов с 7 трансмембранными доменами. ТТГ взаимодействует с крупной NH_2 -концевой последовательностью рецептора, что приводит к изменению конформации последнего и передаче

сигнала на аденилатциклазу и фосфолипазу С. Рецепторы ТТГ синтезируются не только в тиреоцитах, но и в адипоцитах новорожденных и в орбитальных адипоцитах у взрослых.

ТТГ секретируется клетками переднемедиальной части аденогипофиза (тиреотрофами), на долю которых приходится всего 5% его клеток. Этот гормон представляет собой гликопротеин, состоящий из двух субъединиц. Одна из них, α -субъединица (92 аминокислотных остатка), является общей для других гликопротеиновых гормонов — ЛГ, ФСГ и ХГЧ — и синтезируется в гипофизе в избытке. Поэтому скорость секреции ТТГ лимитируется количеством образующейся специфической для этого гормона β -субъединицы, состоящей из 112 аминокислотных остатков и синтезирующейся только в тиреотрофах. ТРГ стимулирует, а тиреоидные гормоны ингибируют транскрипцию обеих субъединиц ТТГ. Между концентрацией тиреоидных гормонов и логарифмом концентрации ТТГ в сыворотке существует линейная зависимость. Поэтому уровень ТТГ в сыворотке является чрезвычайно чувствительным показателем тиреоидного статуса организма.

В процессе синтеза субъединиц ТТГ происходит их гликирование, которое защищает гормон от внутриклеточного гидролиза и способствует приобретению белком нормальной третичной структуры. Секреция ТТГ характеризуется импульсными колебаниями с интервалами в 1–2 ч, соответствующими колебаниям секреции ТРГ. Кроме того, регистрируются и циркадные колебания секреции ТТГ с пиком, предшествующим засыпанию.

Соматостатин снижает секрецию ТТГ. Острым влиянием на секрецию ТТГ обладают также дофамин и агонисты его рецепторов, ряд лекарственных средств и гормонов.

Как отмечалось выше, важнейшим регулятором состояния щитовидной железы является йод. При избытке йода его органификация в щитовидной железе вначале возрастает, но затем уменьшается (эффект, или феномен, Вольфа—Чайкова). Избыток йода, вероятно, снижает активность ТПО. Не исключено также образование ингибиторных йодированных ли-

пидов в клетках щитовидной железы. В норме эффекты высоких доз йода оказываются проходящими. Этот феномен «ускользания» или адаптации к его действию обусловлен снижением активности НИС, что препятствует развитию гипотиреоза и зоба. У больных токсическим зобом фармакологические дозы йода быстро снижают секрецию тиреоидных гормонов. Этот эффект реализуется, по всей вероятности, на уровне клеток самой щитовидной железы, а не через угнетение секреции ТТГ.

Рецептор ТТГ выступает в роли аутоантигена, с которым могут взаимодействовать специфические антитела (иммуноглобулины), продуцируемые лимфоцитами при ряде патологических состояний. В зависимости от своей структуры и доменов рецептора, с которыми они связываются, эти аутоантитела способны стимулировать или ингибировать функцию щитовидной железы (в частности, «прикрывая» рецепторы от действия ТТГ). Помимо рецептора ТТГ, аутоантигенами могут служить тиреоглобулин, ТПО, НИС, другие белки и продукты щитовидной железы.

Возрастная динамика функции щитовидной железы. Как отмечалось выше, щитовидная железа плода начинает функционировать в конце I триместра беременности. Начиная с этого срока, уровни ТСГ и тиреоидных гормонов в сыворотке постепенно нарастают. Содержание ТТГ в сыворотке плода выше, чем у матери или лиц зрелого возраста, что свидетельствует о некоторой резистентности гипофиза плода к действию T_4 по механизму обратной связи. Предполагается, что это обусловлено повышенной секрецией ТРГ. Уровень T_3 остается относительно низким, тогда как концентрация свободного T_4 уже с 28-й недели внутриутробной жизни достигает таковой у матери. В тканях плода, особенно в печени, повышена активность дейодиназы 3-го типа.

Особый интерес представляют взаимоотношения систем гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа у матери и плода. Беременность значительно влияет на все стороны метаболизма тиреоидных гормонов. Уровни общих T_4 и T_3 в I триместре беременности возрастают пропорционально увеличению содержания ТСГ в сы-

воротке. Концентрации свободных тиреоидных гормонов в этот срок также увеличиваются, но уже к 20-й неделе нормализуются. Такое повышение, по-видимому, связано с нарастанием уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ), который является слабым агонистом рецепторов ТТГ, так как содержание самого ТТГ в крови беременной женщины в I триместре несколько снижается.

У беременных ускоряется инактивация тиреоидных гормонов под действием дейодиназы 3-го типа, которая экспрессируется в плаценте и матке. Продукция T_4 в этот период возрастает примерно на 50%. Одновременно увеличивается и потребность в йоде, так как повышается выведение йодида с мочой. Кроме того, йод необходим и для функционирования щитовидной железы плода во II и III триместрах беременности. В течение 6–8 нед. после родов функция щитовидной железы женщин постепенно нормализуется. Следует подчеркнуть, что повышение основного обмена и тахикардия у беременных женщин не являются признаками гипертиреоза, а обусловлены в основном увеличением массы тела и изменениями функционирования сердечно-сосудистой системы.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода во многом функционирует независимо от материнской. Переносу тиреоидных гормонов от матери к плоду препятствует высокая активность дейодиназы 3-го типа в плаценте. ТТГ практически не проникает через плаценту. Однако T_4 может поступать к плоду в достаточных количествах. У новорожденных с атиреозом уровень этого гормона в пупочной крови составляет не менее трети от нормы. Кроме того, T_4 обнаруживается в амниотической жидкости еще до начала функционирования щитовидной железы плода.

Уровень общего T_4 в сыворотке пуповинной крови новорожденного составляет в среднем 150 нмоль/л (12 мкг%); уровень свободного T_4 оказывается несколько ниже, чем у матери. Концентрация ТСГ, хотя и повышена по сравнению с уровнем у взрослого, но в меньшей степени, чем у матери. Уровень T_3 в крови пуповины (около 50 нг%) снижен, а rT_3 повышен. После рождения содержание ТТГ в сыворотке

быстро нарастает, достигая пика к 30-й минуте. Считается, что это происходит в ответ на понижение температуры окружающей среды. Ко 2-м суткам после рождения уровень ТТГ возвращается к исходному. В первые часы в сыворотке крови новорожденного быстро увеличиваются также концентрации T_4 , T_3 и тиреоглобулина, которые могут достигать «гипертиреоидных» границ. Повышение уровня T_3 обусловлено не только выбросом ТТГ, но и ускоренным его образованием из T_4 под действием дейодиназ 1-го или 2-го типа. Этому способствует адренергическая стимуляция дейодиназ в бурой жировой ткани. Содержание rT_3 в первые сутки нарастает параллельно уровню T_4 , но затем нормализуется. На первом году жизни концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке все еще превышают таковые у взрослых людей.

Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ обычно коррелируется с гестационным возрастом и у недоношенных новорожденных снижено; выброс ТТГ у таких детей при рождении также оказывается меньшим, что отражает незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Такие изменения не следует путать с врожденным гипотиреозом.

Определенные изменения динамики тиреоидных гормонов наблюдаются в старости. Они напоминают те, которые характерны для голодания или нетиреоидных заболеваний (см. ниже), но выражены существенно слабее. Уровень свободного T_4 обычно не меняется, но содержание T_3 снижается. К 80-летнему возрасту снижается также суточная секреция ТТГ. Неясно, отражают ли эти сдвиги уменьшение потребности организма в тиреоидных гормонах или они обусловлены частыми в старческом возрасте нетиреоидными заболеваниями и снижением потребления пищи.

Синдром эутиреоидной патологии (синдром низкого T_3). При голодании и различных заболеваниях, несмотря на сохранение клинически эутиреоидного состояния, возникают отчетливые изменения показателей функции щитовидной железы. Различают 3 стадии таких изменений. При легких заболеваниях (стадия 1) уровень T_3 в сыворотке может снижаться вдвое; содержание rT_3 умеренно возраста-

ет, но концентрации общего и свободного T_4 , а также ТТГ обычно не меняются. На второй стадии значительно замедляется клиренс T_4 . Импульсная секреция ТТГ сохраняется, что обуславливает некоторое повышение уровня свободного T_4 . Содержание T_3 продолжает падать, а rT_3 — нарастать. Наконец, на третьей стадии импульсная секреция ТТГ исчезает, снижается уровень T_4 и параллельно ему — rT_3 . Содержание T_3 становится практически неопределимым. На фоне таких сдвигов обычно возрастает смертность больных. Не следует забывать, что изменения в концентрации тиреоидных гормонов у больных тяжелыми неэндокринными заболеваниями могут быть связаны и с введением ряда лекарственных средств (дофамин, глюкокортикоиды и т.п.). Действительно, фармакологические дозы глюкокортикоидов, действуя, вероятно, на гипоталамическом уровне, блокируют импульсную секрецию ТТГ и, кроме того, активируют дейодиназу 3-го типа, что приводит к повышению содержания rT_3 .

Выздоровление сопровождается возрастанием уровня ТТГ в сыворотке, подчас выше нормы. Если это происходит на фоне еще сниженной концентрации свободного T_4 , то картина напоминает первичный гипотиреоз. Полная нормализация показателей функции щитовидной железы регистрируется обычно через 1–2 мес. после выздоровления.

До сих пор неясно, нужно ли стремиться к повышению уровня T_3 у больных с синдромом эутиреоидной патологии. Судя по результатам большинства исследований, экзогенные тиреоидные гормоны не улучшают ни состояния, ни прогноза тяжело больных людей.

Литература

- Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 395 с.
- Базисная и клиническая эндокринология: пер. с англ. / Под ред. Д. Гарднер, Д. Шобек. — М.: БИНОМ, 2011. — Кн. 2. — 696 с.
- Молекулярная эндокринология: пер. с англ. / Под ред. Б.Д. Вайнтрауб. — М.: Медицина, 2003. — 496 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1072 с.
- Лейкок Дж., Вайс Г. Основы эндокринологии: пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Юшков П.В., Солдатова Т.В. Заболевания щитовидной железы / Под ред. Г.А. Мельниченко. — М.: РКИ Северо-пресс, 2008. — 132 с.
- Фадеев В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. — М.: Видар, 2005. — 154 с.

3.2. Синдром тиреотоксикоза (Н.А. Петунина, В.В. Потемкин)

Тиреотоксикоз — синдром, при котором наблюдаются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови вне зависимости от причины повышения их уровня. Тиреотоксикоз может возникать вследствие повышенной продукции гормонов щитовидной железой (диффузный токсический зоб, токсическая аденома и многоузловой токсический зоб, ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз) или может быть обусловлен продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы (эктопированная продукция тиреоидных гормонов). Выделяют также тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железой, и ятрогенный тиреотоксикоз. Острым осложнением тиреотоксикоза является тиреотоксический криз.

В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие избыточной продукции гормонов щитовидной железой. Наиболее часто (80–85% случаев) тиреотоксикоз обусловлен наличием диффузного токсического зоба (ДТЗ). Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего в возрасте от 20 до 40 лет, женщины болеют ДТЗ в 7 раз чаще, чем мужчины. В экономически развитых странах этим заболеванием страдает от 1 до 2% населения. Особенностью функциональной активности тиреотоксической аденомы (болезнь Пламмера) является то, что она избыточно секреторирует тиреоидные гормоны автономно, независимо от секреции ТТГ и в отсутствие тиреоидстимулирующих антител к рецепторам ТТГ ($rTТГ$). Механизм, посредством которого аденома приобретает такую автономность, не полностью понятен. Исследованиями послед-

них лет показано, что одной из причин способности аденом к повышенной функциональной активности является мутация гена рецептора ТТГ. Многоузловой токсический зоб является одной из частых форм автономии ЩЖ, она отмечается у 5–25% всех больных тиреотоксикозом. Для этой формы тиреотоксикоза характерно наличие нескольких автономно функционирующих аденом.

Спектр проявления тиреоидной патологии зависит от исходного уровня потребления йода и возраста пациента. Так, в регионах с адекватным и высоким уровнем потребления йода чаще встречается ДТЗ, а в йоддефицитных регионах, к которым относится подавляющее большинство регионов России, одной из основных клинических проблем является высокая распространенность токсической аденомы и многоузлового токсического зоба, особенно у пожилых лиц. С учетом других причин развития синдрома тиреотоксикоза, не менее 15% больных составляют лица в возрасте старше 65 лет. При скрининге «здоровой» популяции в возрасте старше 60 лет (Фрамингемское исследование) был выявлен тиреотоксикоз у 2,3% мужчин и 5,9% женщин.

Эпидемиология синдрома тиреотоксикоза по результатам различных исследований представлена в табл. 3.1.

Классификация. Наиболее часто используется следующая классификация синдрома тиреотоксикоза.

I. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ:

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова);
- многоузловой токсический зоб;
- токсическая аденома;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- ТТГ-обусловленный тиреотоксикоз;
- ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
- синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
- тробластический тиреотоксикоз.

II. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы:

Таблица 3.1

Эпидемиология синдрома тиреотоксикоза

Викгемское исследование (Whickham survey) поперечное (*cross-sectional study, одномоментное)	<ul style="list-style-type: none"> • Распространенность манифестного тиреотоксикоза в группе взрослых женщин достигает 2% (в 10 раз чаще, чем у мужчин); • распространенность субклинического тиреотоксикоза у взрослых людей по данным исследования — 2–3% всей когорты
Фрамингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study)	<ul style="list-style-type: none"> • 2575 пациентов в возрасте 60 лет; • подавленный уровень ТТГ был выявлен у 3,9% (половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов); • манифестный тиреотоксикоз был выявлен в 0,2% случаев
Колорадское исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Субклинический тиреотоксикоз был выявлен у 2,1% всех взрослых и в 20% случаев — у принимавших препараты тиреоидных гормонов
Третье национальное исследование в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey)	<ul style="list-style-type: none"> • Манифестный тиреотоксикоз выявлен у 0,5%; • субклинический — в 0,8% взрослой популяции

- опухоль яичника, продуцирующая гормоны щитовидной железы (Struma ovarii);
- метастазы рака щитовидной железы, продуцирующие тиреоидные гормоны.

III. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы:

- медикаментозный (передозировка препаратов гормонов щитовидной железы);
- стадия подострого тиреоидита де Кервена, стадия развития аутоиммунного тиреоидита, амиодарониндуцированный тиреоидит;
- следствие повышенной чувствительности тканей к тиреоидным гормонам.

Клиническая классификация синдрома тиреотоксикоза базируется как на биохимических (субклинический или манифестный), так и на клинических (осложненный или неосложненный тиреотоксикоз) признаках. Наличие

осложнений, среди которых тиреотоксическое сердце, миопатия, гепатоз, психоз, относительная надпочечниковая недостаточность, вторичный сахарный диабет, свидетельствует о тяжелой форме тиреотоксикоза.

Заболевания, сопровождающиеся синдромом тиреотоксикоза, можно разделить на две подгруппы по признаку поглощения ^{131}I .

Первая подгруппа — заболевания, протекающие с увеличением поглощения ^{131}I , что свидетельствует о повышении продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой и соответственно требует назначения тиреостатической терапии. В эту группу входят: диффузный токсический зоб, токсическая аденома, многоузловой токсический зоб, ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, тробластическая болезнь.

Вторая группа заболеваний, сопровождающаяся снижением поглощения ^{131}I , включает подострый и аутоиммунный тиреоидиты, экзогенный прием тиреоидных гормонов, эктопическую продукцию тиреоидных гормонов, амиодарониндуцированный тиреоидит. В лечении этой подгруппы заболеваний тиреостатики не используют.

Классификация размеров зоба представлена в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Классификация размеров зоба
(ВОЗ, 1994, 2001)

Степень	Описание
0	Зоба нет
1	Доли больше дистальной фаланги I пальца обследуемого пациента, сюда же следует относить наличие узлов в неизменной по объему ЩЖ
2	Зоб пальпируется и виден

Следует отметить, что тяжесть тиреотоксикоза не зависит от степени увеличения щитовидной железы, а обусловлена степенью повышения уровня тиреоидных гормонов и реакцией на них организма.

Как было уже сказано, тиреотоксикоз наиболее часто обусловлен ДТЗ.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова) — это аутоиммунное забо-

левание, сопровождающееся синтезом антител к рецептору тиреотропного гормона, которые стимулируют синтез щитовидной железой избыточного количества тиреоидных гормонов.

Исторические данные. Заболевание впервые описал в 1786 г. Перри и в 1802 г. итальянский врач Флаяни. В 1835 г. ирландский врач Грейвс связал возникновение диффузного токсического зоба с патологическим состоянием щитовидной железы. На патогенетическую роль щитовидной железы в развитии данного заболевания указал Мёбиус в 1886 г. В 1840 г. меерзбургский окулист Базедов выделил в клинической картине заболевания основные его признаки (триаду): зоб, пучеглазие и тахикардию. На роль психической травмы в развитии диффузного токсического зоба впервые указал С.П. Боткин в 1884 г. Он писал: «Влияние психических моментов не только на течение, но и на развитие базедовой болезни не подлежит ни малейшему сомнению». Первая в мире операция по поводу базедовой болезни была проведена Листером в 1871 г. В России операция по поводу базедовой болезни впервые была выполнена И.Д. Сарычевым в 1893 г.

Этиология. Предрасполагающим фактором в развитии ДТЗ является наследственность. Заболевание нередко возникает в ряде поколений у нескольких членов одной семьи. Полагают, что наследование ДТЗ происходит как ауто-сомно-доминантным, так и ауто-сомно-рецессивным путем. Если у одного из монозиготных близнецов ДТЗ, то вероятность заболевания у другого составляет 60%, а у дизиготных — 9%. Наличие наследственных факторов, особенно по женской линии, отмечено более чем у 30% всех больных ДТЗ. При исследовании наследственных факторов развития ДТЗ выявлена, в частности, связь этого заболевания с определенными антигенами системы главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Отмечено большее распространение по сравнению со здоровыми лицами антигенов HLA-B8 у больных ДТЗ и их ближайших родственников. Установлено, что риск заболевания ДТЗ увеличивается при наличии антигенов HLA-DW3 и HLA-DR3, расположенных на 6-й хромосоме рядом с геном, ответственным

за иммунореактивность организма, что свидетельствует о роли аутоиммунных механизмов в развитии этого заболевания.

Работами последних лет установлено, что геном, полиморфизм которого ассоциирован с ДТЗ, является CTLA-4 (ген поверхностных цитотоксических Т-лимфоцитов), кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа. Вероятно, генетический аппарат кодирует тип иммунного ответа, но не является единственным фактором, определяющим как предрасположенность к ДТЗ, так и прогноз заболевания.

Вместе с тем международный консорциум по генетике заболеваний щитовидной железы не подтвердил четкой значимости связи ни одного из описанных выше локусов с развитием ДТЗ. В связи с этим можно сделать вывод: хотя генетическая предрасположенность играет большую роль в развитии ДТЗ, однако речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму. Поэтому его крайне сложно идентифицировать. По-видимому, психическая травма (острая или хроническая), вирусные или бактериальные инфекции (грипп, корь, коклюш и др.), курение могут выступать в качестве пускового механизма, реализующего генетическую предрасположенность к ДТЗ.

Патогенез. Полагают, что ДТЗ как аутоиммунное заболевание развивается в результате взаимодействия внутренних и внешних факторов, приводящих к активированию клеток иммунной системы на фоне врожденного дефекта иммунологического контроля. Вероятно, вследствие количественной и функциональной неполноценности Т-супрессоров (подтип Т-лимфоцитов), подавляющих в нормальных физиологических условиях «форбидные», или «запрещенные», клоны Т-лимфоцитов, происходит их созревание и пролиферация и дальнейшее взаимодействие с антигенами щитовидной железы. В результате этого взаимодействия в иммунологический процесс вовлекаются В-лимфоциты, отвечающие за образование антител. При непосредственном участии Т-хелперов В-лимфоциты и плазматические клетки

синтезируют антитела к рецептору ТТГ (тиреостимулирующие иммуноглобулины), принадлежащие к IgG. Эти иммуноглобулины взаимодействуют с рТТГ и, имитируя действие естественного ТТГ, усиливают синтез и секрецию тиреоидных гормонов с последующим развитием клинической картины тиреотоксикоза. У больных ДТЗ обнаружены антитела, направленные и против других аутоантигенов, включая тиреоглобулин и ТПО.

Патологическая анатомия. Щитовидная железа богато васкуляризирована, обычно диффузно увеличена и в ряде случаев достигает очень больших размеров. На разрезе вещество железы плотное, однородного строения, серовато-розового цвета. Поверхность железы гладкая. При классическом варианте диффузного токсического зоба характерна усиленная пролиферация тиреоидного эпителия с образованием сосочковых выростов в фолликуле. Фолликулярный эпителий обычно низкий, кубический или цилиндрический. Соединительная ткань щитовидной железы инфильтрирована лимфоидными клетками. Лимфоидная инфильтрация носит очаговый характер. При диффузном токсическом зобе у лиц молодого возраста отмечают выраженную гиперплазию тиреоидного эпителия с образованием мелких фолликулов, выстланных цилиндрическим и реже кубическим эпителием. В основной массе этих фолликулов коллоид или отсутствует, или он содержится в небольших количествах. Коллоид жидкий, интенсивно резорбирующийся.

Сердце обычно умеренно увеличено, с дилатацией предсердий, небольшой гипертрофией и дилатацией обоих желудочков. При гистологическом исследовании в миокарде левого желудочка обнаруживают очаги фиброза или очень редко некротических изменений. В печени наблюдают жировую дистрофию. Отмечают гиперплазию вилочковой железы, миндалин и лимфатических узлов. У отдельных больных обнаруживают «тиреотоксический энцефалит» — дистрофические изменения нервных клеток промежуточного мозга и ядер продолговатого мозга (А.И. Абрикосов, А.И. Струков). Иногда выявляют атрофические изменения в половых железах.

Клиническая картина. Независимо от этиологии тиреотоксикоза его клинические проявления в основном одинаковы:

- мышечная слабость, повышенная утомляемость;
- плаксивость, раздражительность, беспричинное беспокойство, рассеянность;
- плохая переносимость тепла;
- тремор рук и тела;
- быстрая смена настроения, многословие;
- частый неустойчивый стул с склонностью к диарее;
- похудение при повышенном аппетите;
- нарушение сна (бессонница, прерывистый неглубокий сон);
- сердцебиение, усиливающееся при физической нагрузке, а также волнении (постоянная тахикардия, нередко аритмия);
- кожа теплая, влажная, повышенная потливость;
- периодический паралич;
- симптомы, обусловленные наличием зоба (чувство давления, неловкость в области шеи).

Жалобы пациентов с тиреотоксикозом в различных возрастных группах представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Жалобы пациентов с тиреотоксикозом в различных возрастных группах

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

Наблюдаются возрастные закономерности изменения структуры и объема щитовидной

железы у больных тиреотоксикозом. Так, у пациентов молодого и среднего возраста щитовидная железа обычно диффузно увеличена, тогда как у лиц старшей возрастной группы чаще выявляются узловые формы зоба (токсическая аденома и многоузловой токсический зоб) (см. табл. 3.4).

Объем щитовидной железы определяют с помощью УЗИ. Зоб диагностируют, если объем щитовидной железы у женщины превышает 18 мл, а у мужчин 25 мл.

Расчет объема щитовидной железы проводят по формуле:

$$\text{объем} = [(T1 \times \text{Ш1} \times D1) + (T2 \times \text{Ш2} \times D2)] \times 0,479,$$

где Т — толщина каждой доли; Ш — ширина каждой доли; D — длина каждой доли; 0,479 — коэффициент коррекции на эллипсоидную форму долей.

Таблица 3.4

Изменения щитовидной железы у больных тиреотоксикозом в различных возрастных группах

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
Солидарный узел	—	21	8

При тиреотоксикозе нередко встречаются глазные симптомы:

- Грефе — появление белой полоски склеры между верхним веком и радужной оболочкой при фиксации зрением медленно перемещающегося вниз предмета;
- Кохера — появление белой полоски склеры между верхним веком и радужной оболочкой при фиксации зрением предмета, перемещаемого вверх;
- Крауса — сильный блеск глаз;
- Мебиуса — потеря способности фиксировать предметы на близком расстоянии (рис. 3.5);
- Штельвага — редкое и неполное мигание;

- Дальримпля — широкое раскрытие глазных щелей (рис. 3.6);
- Еллинека — пигментация вокруг глаз.

Характерный вид пациентки с тиреотоксикозом представлен на рис. 3.8 (см. вклейку).

В основном эти симптомы связаны с повышенной активностью симпатoadренальной системы, в результате чего усиливается тонус гладких мышечных волокон, поднимающих верхнее веко. В 30–70% случаев ДТЗ сочетается с эндокринной офтальмопатией (рис. 3.6). Эндокринная офтальмопатия — это потенциально опасное для зрения хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц с последующим развитием фиброза. Клиническая картина эндокринной офтальмопатии многообразна, уникальна для каждого пациента и зависит от активности и тяжести процесса. Характерным является развитие экзофтальма и периорбитального отека (рис. 3.7). Пациенты могут жаловаться на светобоязнь, слезотечение, двоение, ощущение сухости и песка в глазах, дискомфорт и боль при движении глазных яблок, ощущение давления, снижение



Рис. 3.5. Симптом Мебиуса — потеря способности фиксировать взор на предметах на близком расстоянии



Рис. 3.6. Эндокринная офтальмопатия



Рис. 3.7. Эндокринная офтальмопатия

остроты зрения, нарушение цветовосприятия и изменение внешности.

Симптомы активной эндокринной офтальмопатии включают проптоз, инъекцию конъюнктивы, хемоз, диплопию, изъязвление роговицы и редко потерю зрения вследствие компрессии оптического нерва. Неактивная фаза характеризуется стабильным экзофтальмом, ретракцией верхнего века и может сопровождаться

стойким рестриктивным (ограничительным) косоглазием. Поражение глаз при эндокринной офтальмопатии может быть односторонним (рис. 3.9–3.11, см. вклейку).

В 2–3% случаев ДТЗ сочетается с претибиальной локальной микседемой. Обычно претибиальная микседема возникает у больных ДТЗ в сочетании с эндокринной офтальмопатией. Претибиальная микседема характеризуется своеобразным односторонним или двусторонним поражением кожи на передней поверхности голени, а иногда и стопе, — местный отек, утолщение кожи иногда в сочетании с узловыми образованиями (рис. 3.12, см. вклейку). Утолщение кожи при претибиальной микседеме связывают с избыточным отложением в ней глюкозаминогликанов с образованием местного отека («слизистый отек»). Полагают, что претибиальная микседема имеет аутоиммунный генез.

Тяжесть синдрома тиреотоксикоза обуславливают изменения сердечно-сосудистой системы. Субъективные и объективные признаки кардиальных нарушений при синдроме тиреотоксикоза на всех этапах его развития объединяют общим термином «тиреотоксическое сердце». Вследствие гипертироксинемии в кардиомиоцитах возникают гипоксия, уменьшение содержания белка, гликогена, креатина, АТФ, нарушение электролитного баланса — увеличение внутриклеточного содержания натрия и уменьшение содержания калия. Из-за нарушения окислительного фосфорилирования происходит ослабление сократительной способности миокарда.

Тахикардия является одним из постоянных, стойких и ранних симптомов синдрома тиреотоксикоза. Изменения гемодинамики зависят от тяжести тиреотоксикоза и характеризуются увеличением систолического и снижением диастолического давления, увеличивается пульсовое давление. Повышение систолического давления обусловлено в основном значительным увеличением ударного объема сердца и минутного объема крови.

Вследствие уменьшения тонуса периферических сосудов и «относительной» надпочечниковой недостаточности (в результате ускорения метаболизма кортизола под влиянием избытка

тиреоидных гормонов) часто происходит снижение диастолического давления. Однако оно может быть нормальным или повышенным, если развитию тиреотоксикоза предшествовали, например, заболевания почек или гипертоническая болезнь. У лиц молодого возраста АД обычно нормальное. При аускультации тоны сердца громкие, нередко I тон у верхушки усилен.

Иногда отмечают акцент II тона над легочной артерией. В третьем левом межреберье, у края грудины и у верхушки сердца выслушивается функциональный систолический шум, усиливающийся после физической нагрузки. При неосложненном тиреотоксикозе он мягкий, непостоянный. По мере прогрессирования заболевания систолический шум становится постоянным, грубым и может выслушиваться над всей поверхностью сердца. Систолический шум может быть обусловлен, с одной стороны, повышением кровотока через аортальный тракт, а с другой — митральной регургитацией. Систолический шум усиливается при наличии пролапса митрального клапана, дилатации левого желудочка или поражения аппарата сосочковых мышц. Иногда может выслушиваться шум трения перикарда во втором левом межреберье за счет контакта между плеврой и перикардиальной поверхностями во время цикла сокращения.

У 10–15% больных тиреотоксикозом возникает мерцательная аритмия. Среди больных пожилого возраста с тяжелым тиреотоксикозом частота встречаемости мерцательной аритмии составляет 30–40%. Патогенез мерцательной аритмии в основном связывают с повышенной возбудимостью мышцы предсердия (вследствие чего в ней образуются гетеротопные очаги возбуждения), а также с тиреотоксической кардиомиопатией. У 1,2–1,5% больных тяжелой формой тиреотоксикоза в пожилом возрасте наблюдается трепетание предсердий. Может наблюдаться экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия.

Мерцательная аритмия, возникающая в начале заболевания, имеет обычно пароксизмальный характер. В последующем, по мере прогрессирования тиреотоксикоза, она может

стать постоянной. Мерцательная аритмия — потенциальная угроза развития тромбоэмболии и инсультов, особенно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Частота сокращения желудочков при мерцательной аритмии зачастую повышена вследствие ускорения проводимости в атрио-вентрикулярном узле. Многие пациенты с мерцательной аритмией имеют нарушение ритма сердца в течение 4–8 нед. до установления диагноза тиреотоксикоза. У большинства больных при отсутствии причин хронизации синусовый ритм восстанавливается самостоятельно через 8–12 нед. после наступления эутиреоидного состояния. У больных пожилого возраста, имевших в анамнезе мерцательную аритмию или другие заболевания сердца, вероятность спонтанного восстановления синусового ритма ниже. Наличие анатомических изменений митрального клапана или левого предсердия также позволяют предположить, что восстановление синусового ритма сердца может не наступить даже после нормализации уровней св.Т₃ и св.Т₄.

Таким образом, эффекты тиреоидных гормонов на сердце на ранних этапах тиреотоксикоза заключаются в повышении сократимости миокарда и показателей сердечного выброса и минутного объема. Результатом длительного воздействия тиреоидных гормонов является гипертрофия миокарда. Однако эти сведения противоречивы. Часть авторов рассматривает наличие гипертрофии миокарда только как следствие длительного существования артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Изучение гипертрофии миокарда в других клинических ситуациях, включающих поражение клапанного аппарата и гипертензии, позволяет предположить, что это — патофизиологический ответ, но не являющийся обязательным следствием развития тиреотоксикоза, особенно на ранних стадиях, при которых систолическая и диастолическая функции повышены. Длительное течение болезни приводит к ослаблению сократительной способности миокарда и дилатации.

Сердечная недостаточность наблюдается у 15–25% больных токсическим зобом. Боль-

шинство авторов отмечают, что это осложнение чаще отмечается у пожилых больных с длительным течением тиреотоксикоза, имеющих риск развития сердечной патологии, предшествующую гипертензию, заболевания клапанного аппарата. У этой категории больных, как правило, существует систолическая дисфункция сердца, проявляющаяся при физической нагрузке и повышении потребности миокарда в кислороде, что характерно и для проявлений тиреотоксикоза. Правожелудочковая недостаточность часто служит первым признаком декомпенсации кровообращения, фиксируются признаки застойных явлений в малом круге кровообращения. Инфаркт миокарда развивается при тиреотоксикозе редко, как правило, у больных пожилого возраста. Полагают, что это связано с уменьшением у больных склонности к тромбообразованию вследствие увеличения скорости кровотока, снижения активности свертывающей и усиления активности противосвертывающей систем крови, а также изменения обмена липидов: снижения уровня холестерина и липопротеидов, что уменьшает скорость развития атеросклеротического процесса. На ЭКГ (рис. 3.13) при неосложненном тиреотоксикозе отмечаются высокие зубцы *R*, *P* и *T*, укорочение интервала *P–Q*. С нарастанием тяжести заболевания величина зубцов уменьшается. Зубец *T* становится двухфазным и отрицательным. Сегмент *ST* может опускаться ниже изоэлектрической линии. Иногда наблюдается замедление внутрипредсердной и предсердно-желудочковой проводимости (снижение, уширение и расщепление зубца *P*, удлинение интервала *P–Q*). При тяжелой форме тиреотоксикоза на ЭКГ отмечают мерцание предсердий, выраженные изменения миокарда.

Поражение ЖКТ при тиреотоксикозе наблюдаются у 30–60% больных. У многих больных изменяется аппетит. Усиление аппетита нередко сочетается с прогрессирующим похудением, которое обусловлено катаболическим действием избытка тиреоидных гормонов, а также дегидратацией. Нередко наблюдают частый (2–3 раза в день) оформленный стул. По мере нарастания тяжести заболевания стул становится неоформленным, обильным, возможен понос.

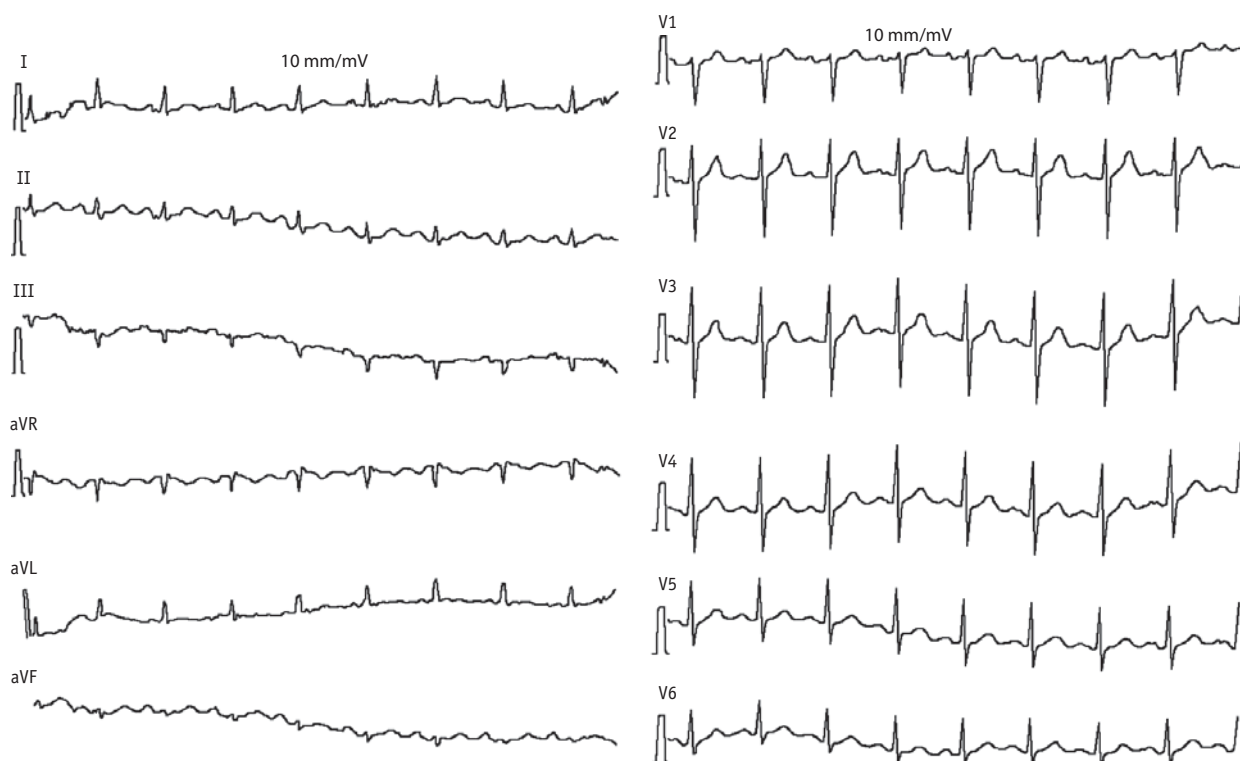


Рис. 3.13. ЭКГ больного с тиреотоксикозом

Возникновение последнего происходит вследствие гипермоторики ЖКТ, ахилии и снижения внешней секреции поджелудочной железы. При тяжелом длительно нелеченном тиреотоксикозе может развиваться кахексия.

В большей или меньшей степени обратимо нарушаются все основные функции печени: антитоксическая, гликогенсинтезирующая, гликогенфиксирующая, альбумино-, холестерин- и протромбинообразовательная и пигментрегулирующая. При тяжелой форме тиреотоксикоза печень увеличена, болезненна, иногда возникает желтуха, которую еще Н.А. Шерешевский рассматривал как проявление тиреотоксического гепатоза с функциональной недостаточностью. Желтуха при тиреотоксикозе может быть и кардиального происхождения в связи с застоем в печени при сердечной недостаточности.

В клинической картине тиреотоксикоза часто присутствуют расстройства центральной и периферической нервной системы. Возника-

ет тиреотоксическая энцефалопатия: быстрая психическая истощаемость, эмоциональная лабильность, рассеянность, нарушение сна. На ЭЭГ регистрируется повышение амплитуды волн. Характерно дрожание всего тела («симптом телеграфного столба») и/или отдельных его частей (языка, опущенных век). При расслабленной кисти наблюдается мелкий тремор раздвинутых пальцев вытянутых рук (симптом Мари). Сухожильные рефлексы в начале заболевания обычно повышены, в дальнейшем при тяжелой форме тиреотоксикоза происходит их снижение. Возможны клонусы, патологические рефлексы, фибриллярные подергивания. Часто возникает мышечная слабость (миопатия), обусловленная гипокалиемией, уменьшением запасов АТФ в тканях и непосредственным катаболическим действием избытка тиреоидных гормонов. При тиреотоксикозе выделяют тиреотоксическую миопатию, которая проявляется прогрессирующей слабостью и утомляемостью

мышц, особенно в проксимальных отделах конечностей. У больных возникают затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице и т.д., развивается мышечная слабость и прогрессирующие симметричные атрофии мышц плечевого и тазового пояса. При тиреотоксической миопатии в течение длительного времени рефлексы сохранены, несмотря на то что сила мышц значительно уменьшена. Иногда с тиреотоксикозом сочетается миастения, проявляющаяся слабостью скелетных мышц, особенно мышц, участвующих в движениях глазных яблок, жевании, глотании и речи. Часто поражаются мышцы шеи, туловища и конечностей. В тяжелых случаях может быть летальный исход в результате слабости дыхательных мышц. В ряде случаев с тиреотоксикозом сочетается периодический паралич (тиреотоксическая пароксизмальная миоплегия). Последний возникает внезапно, чаще у мужчин, и проявляется в кратковременной (в большинстве случаев несколько часов) приступообразной слабости, может быть частичный или полный паралич проксимальных отделов скелетных мышц (чаще ног). Нередко во время приступа паралича возникают вегетативные расстройства: повышение нервной возбудимости, потливости, артериального давления, температуры тела. Возникают слюнотечение, жажда. Наличие периодического паралича не зависит от степени тяжести тиреотоксикоза. Такие приступы связывают с понижением содержания калия в сыворотке крови, что нарушает мембранный потенциал, вследствие чего происходит гиперполяризация и блок нервно-мышечной проводимости. При достижении эутиреоидного состояния приступы прекращаются.

Вследствие избытка тиреоидных гормонов происходит повышенный распад белковой матрицы костной ткани и вторичная потеря кальция, что приводит к остеопорозу в сочетании с гиперкальциемией, гиперкальциурией и повышенным выделением с мочой оксипролина.

Крайне редко при тяжелом тиреотоксикозе может наблюдаться субфебрильная температура из-за нарушения терморегуляции под влиянием тиреоидных гормонов на центр терморегуляции. Характерен синдром эктодермальных нарушений, истончение и ломкость ногтей, вы-

падение волос. Может быть онихолизис — отставание ногтей от ногтевого ложа.

Поражение других желез внутренней секреции может проявляться развитием «относительной» надпочечниковой недостаточности вследствие ускорения метаболизма кортизола (превращение его в печени в кортизон и тетрагидрокортизон) под влиянием тиреоидных гормонов.

Часто отмечаются функциональные нарушения половой сферы. Возникает дисфункция яичников с нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, снижается фертильность. У мужчин может снижаться либидо и потенция, в некоторых случаях развивается гинекомастия как следствие нарушения обмена половых стероидов в печени и в периферических тканях. Повышается активность ароматазы, что сопровождается конверсией тестостерона в эстрадиол и изменением соотношения эстрогенов и андрогенов. Нарушается толерантность к углеводам вплоть до развития вторичного сахарного диабета.

Клинические симптомы тиреотоксикоза в различных возрастных группах представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

Клинические симптомы тиреотоксикоза

Симптом, %	Возраст, лет		
	40 (5–73)	68,6 (60–82)	81,5 (75–95)
Пульс > 100 уд./мин	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

Особенности клинического течения тиреотоксикоза. У молодых больных в отличие от лиц пожилого возраста, как правило, наблюдается

выраженное увеличение щитовидной железы (зоб), причем узлы и ее загрудинное расположение встречаются редко. Характерной особенностью тиреотоксикоза в молодом возрасте является ускорение роста и процессов окостенения, особенно выраженное у детей старшего возраста (13–15 лет). Наряду с этим нередко отмечается задержка полового развития. У лиц молодого возраста артериальное давление, как правило, нормальное. Редко появляются сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, желудочно-кишечные расстройства. Тремор рук у детей нередко размашистый. Иногда возникают хореоформные движения. В отличие от хореи, они менее выражены, обычно координированы и не бывают толчкообразными.

У лиц пожилого возраста клиническая картина тиреотоксикоза нередко имеет стертый характер. На первый план выходят изменения сердечно-сосудистой системы, что объясняется предшествующим атеросклеротическим поражением сосудов и дистрофическими изменениями в миокарде. Чаще беспокоят боли в области сердца, сердцебиение. Кардиальные проявления могут ограничиваться только тахикардией при отсутствии других классических признаков тиреотоксикоза. В этой возрастной группе у 20% больных заболевание манифестирует впервые возникшим пароксизмом мерцательной аритмии. В межприступный период у этих больных может быть нормальным как общее состояние, так и частота сердечного ритма. Неэффективность антиаритмической терапии у пациентов пожилого возраста должна нацеливать врача на исключение тиреотоксикоза как причины расстройства сердечного ритма. При появлении мерцательной аритмии количество кардиальных симптомов может увеличиваться вплоть до развития одышки, периферических отеков, обусловленных недостаточностью кровообращения. Щитовидная железа обычно увеличена незначительно и часто содержит узловые образования. Глазные симптомы выражены слабо. Эндокринная офтальмопатия встречается редко, а наиболее тяжелое ее течение отмечено у мужчин в возрасте старше 60 лет. Тремор рук нередко крупный, нехарактерный для тиреотоксикоза.

«Апатетический» (анэмоциональный) тиреотоксикоз. «Апатетический» тиреотоксикоз встречается редко и чаще наблюдается у женщин пожилого и старческого возраста. Для этой формы тиреотоксикоза характерно постепенное развитие с медленным нарастанием клинических симптомов. Типичные симптомы тиреотоксикоза отсутствуют. Нет эмоциональной лабильности, потливости и гиперкинетического синдрома. Больные апатичны, сонливы. Иногда наблюдается психическая заторможенность. Характерно выраженное похудение, астенический синдром. Глазные симптомы, нередко наблюдающиеся при классической форме тиреотоксикоза, отсутствуют. Характерен одно- или двусторонний птоз, тиреотоксическая проксимальная миопатия, часто пароксизмальная или постоянная форма мерцательной аритмии. Диагноз подтверждается снижением уровня ТТГ и повышением в крови уровня тиреоидных гормонов.

Трийодтирониновый тиреотоксикоз (T_3 -тиреотоксикоз) встречается у больных тиреотоксикозом примерно в 25% случаев. T_3 -тиреотоксикоз может быть как при диффузном, так и узловом зобе. Его клиническое течение такое же, как и при других формах тиреотоксикоза. В крови отмечают повышенный уровень св. T_3 при нормальном уровне св. T_4 .

Тиреотоксикоз при аутоиммунном тиреоидите (Хаси-токсикоз), развивающийся у некоторых больных в дебюте заболевания, связывают с деструкцией ткани щитовидной железы вследствие аутоагрессии и поступлением в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов. В сыворотке крови у больных выявляют высокий титр антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Тиреотоксикоз при подостром и остром негнойном тиреоидите. Могут быть легкие проявления тиреотоксикоза (плаксивость, раздражительность, повышенная потливость, тахикардия), имеющие обычно преходящий характер. В крови отмечается повышение содержания T_3 , T_4 и тиреоглобулина, при скинтиграфии включение радиоактивного вещества в щитовидную железу парадоксально понижено, что обусловлено деструктивным процессом.

ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз встречается редко и обусловлен ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза (тиреотропиномой); характеризуется повышением в крови уровней как тиреоидных гормонов, так и ТТГ, при проведении МРТ головного мозга выявляются признаки аденомы гипофиза.

Субклинический тиреотоксикоз. Реальным поводом для беспокойства является связь между субклиническим тиреотоксикозом и риском фибрилляции предсердий, а также риском развития остеопороза. Вместе с тем целесообразность специфического лечения в этом случае требует пристального обдумывания, тем более что в рандомизированных исследованиях этот вопрос не изучался. Вопрос о радикальном лечении более определен, если причиной субклинического тиреотоксикоза является функциональная автономия.

Ятрогенный (медикаментозный) тиреотоксикоз обусловлен передозировкой принимаемых препаратов тиреоидных гормонов. В крови высокое содержание св.Т₃ и св.Т₄ при отсутствии поглощения радиоактивного йода щитовидной железой.

У больных, принимающих амиодарон, особенно у тех, кто проживает в регионах йодного дефицита, возможно развитие тиреотоксикоза. В этих случаях тиреотоксикоз является следствием деструктивного процесса в железе, индуцированного амиодароном. Основными особенностями этой формы амиодаронового тиреотоксикоза являются отсутствие исходных тиреоидных заболеваний и патологических изменений в железе. Помимо йодиндуцированного тиреоидита, возможен иной механизм развития тиреотоксикоза.

Особенности двух форм амиодаронового тиреотоксикоза представлены в табл. 3.6.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Все используемые диагностические тесты можно разделить на две большие группы.

1. Основные методы исследования при диагностике синдрома тиреотоксикоза:

- семейный анамнез (наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы среди родственников);
- история заболевания;

Таблица 3.6

Особенности индуцированного амиодароном тиреотоксикоза (по Bartalena L. et al., 1994)

Критерий	Индукцированный йодом	Деструктивный
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Захват ¹³¹ I щитовидной железой	Нормальное или высокое	Сниженное или отсутствует
Концентрация ИЛ-6 в сыворотке	Слегка повышена	Резко повышена
Цитологические данные	?	Обилие коллоида, гистиоцитов, вакуолизированных клеток
Патогенетический механизм	Чрезмерные синтез и секреция тиреоидных гормонов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов (деструктивный тиреоидит)
Эффект тионамидов	Непостоянный	Нет
Эффект перхлората	Обычно положительный	Нет
Эффект глюкокортикоидов	?	Есть
Последующий гипотиреоз	Нет	Может быть
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятный йодиндуцированный гипотиреоз	Вероятный йодиндуцированный гипотиреоз

- физикальное обследование: определение массы тела, роста и артериального давления, частоты и ритмичности пульса, исследование кожных покровов, лимфатических узлов, нервно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы;
 - осмотр и пальпация щитовидной железы: определение размеров железы, наличие пальпируемых узлов;
 - офтальмологическое обследование: наличие экзофтальма, состояние глазного дна;
 - УЗИ щитовидной железы;
 - определение базального уровня ТТГ, св.Т₄.
2. Дополнительные методы (по специальным показаниям):

- изотопная скintiграфия;
- тонкоигольная пункционная биопсия;
- определение антител к ткани щитовидной железы;
- тест с ТРГ.

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

Особое значение для подтверждения диагноза тиреотоксикоза имеют лабораторные тесты. Ключевыми гормональными маркерами при диагностике заболеваний щитовидной железы являются ТТГ и св.Т₄. При тиреотоксикозе, обусловленном поражением щитовидной железы, уровень ТТГ снижен менее 0,2 МЕ/л или вовсе не определяется (подавлен). При повышении уровня св.Т₄ диагностируется манифестная форма тиреотоксикоза. Если уровень св.Т₄ находится в пределах нормы, то показано определение уровня свободного Т₃ для диагностики Т₃-тиреотоксикоза. Следует предостеречь от переоценки значимости лабораторных тестов для диагностики тиреотоксикоза.

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 общих Т₄ и Т₃. Наиболее частые причины подавленного уровня ТТГ в крови приведены ниже:

- Различные тиреоидные и нетиреоидные заболевания:
 - функциональная автономия щитовидной железы;
 - ДТЗ;
 - безболевого или послеродовый тиреоидит;
 - центральный гипотиреоз;
 - тяжелые соматические заболевания;
 - высокий уровень хорионического гонадотропина (первый триместр беременности, пузырный занос, хорионкарцинома);
- Лекарственные средства:
 - прием высоких доз левотироксина;
 - лечение глюкокортикоидами;
 - прием бромкриптина.

Зачастую провести дифференциальный диагноз синдрома тиреотоксикоза можно на основании клинических данных. На практике наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб и функциональная автономия (узловой токсический зоб). Иными словами, врач должен дать ответ на вопрос: является ли тиреотоксикоз иммунным (аутоиммунным) или причиной его является автономная (не связанная с действием

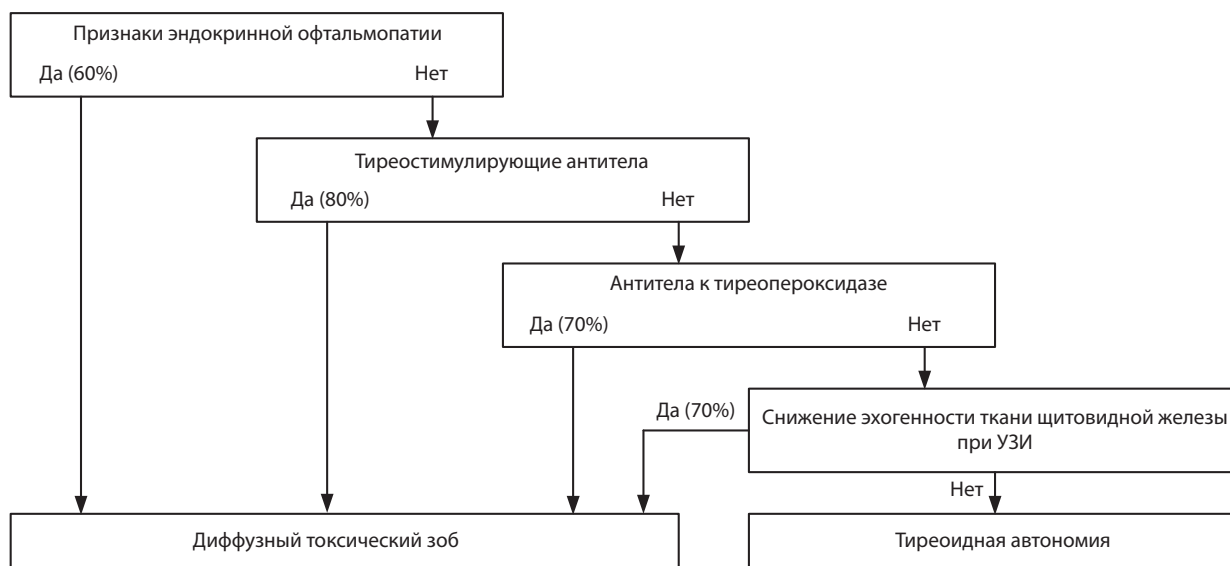


Рис. 3.14. Алгоритм диагностики тиреотоксикоза (Mann K., Saller B., Hormsann R., 2005)

тиреоидстимулирующих антител) продукция гормонов щитовидной железы. Этот подход отражен в алгоритме диагностики тиреотоксикоза (рис. 3.14), особенно сложной может быть диагностика диффузной автономии.

Известно, что эндокринная офтальмопатия не является симптомом тиреотоксикоза, а представляет собой самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое часто сочетается с диффузным токсическим зобом. Поэтому наличие признаков офтальмопатии служит надежным указателем на иммунную природу тиреотоксикоза. Другим надежным маркером, подтверждающим иммуногенную природу тиреотоксикоза, является наличие антител к рецептору ТТГ.

В диагностике тиреоидной автономии (узлового/многоузлового зоба) большое значение имеют результаты сцинтиграфии щитовидной железы. В отличие от равномерного высокого захвата радиофармпрепарата при ДТЗ, у пациентов с токсической аденомой имеет место наличие гиперфункционирующего «горячего» узла на фоне резко сниженного захвата окружающей тканью щитовидной железы.

В диагностике диффузного токсического зоба весьма высока надежность и чувствительность УЗИ щитовидной железы, при котором определяется диффузное снижение эхогенности ткани железы. Следует, однако, предостеречь от необоснованной постановки диагноза только на основании данных УЗИ.

Иногда дифференциальный диагноз тиреотоксикоза проводят с транзиторным гестационным тиреотоксикозом. У женщин во время нормально протекающей беременности нередко отмечают снижение в крови уровня ТТГ (преимущественно за счет стимуляции щитовидной железы высокими концентрациями хорионического гонадотропина), повышение уровня общего T_4 , а иногда и небольшое повышение св. T_4 . Считают, что повышение в крови уровня общего T_4 обусловлено повышением концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) под влиянием высокого содержания эстрогенов. О транзиторном гестационном тиреотоксикозе свидетельствует отсутствие большинства характерных симптомов тиреотоксикоза, антител к рТТГ, нормальная УЗ-кар-

тина ЩЖ, а также постепенная нормализация в крови уровня ТТГ и св. T_4 в процессе динамического наблюдения.

Следует помнить, что высокий уровень в крови общего T_4 может наблюдаться и при отсутствии клинических симптомов тиреотоксикоза: у женщин, принимающих контрацептивные препараты, при острых гепатоцеллюлярных заболеваниях печени, а также при семейной патологии биосинтеза тиреоидных гормонов. Повышение в крови общего T_4 обусловлено в данном случае усилением синтеза тироксинсвязывающих глобулинов или ростом их связывающей активности.

Клинически имитировать повышение функции щитовидной железы могут алкоголизм, феохромоцитомы, а также лечение бронходилататорами.

Лечение. Существует 3 основных метода лечения синдрома тиреотоксикоза: медикаментозная терапия; хирургическое лечение; лечение радиоактивным йодом — ^{131}I .

Выбор метода лечения зависит от причины, вызвавшей заболевание, размеров и расположения щитовидной железы, наличия осложнений и сопутствующей патологии. Однако в любом случае первым этапом лечения остается достижение эутиреоза — нормализация функционального состояния щитовидной железы с помощью тиреостатиков. В дальнейшем, через 6–8 нед., медикаментозная терапия может быть использована как самостоятельный метод лечения, направленный на длительное поддержание эутиреоидного состояния и достижение иммунологической ремиссии (при диффузном токсическом зобе). В других случаях медикаментозная терапия используется в качестве подготовки к хирургическому лечению или терапии радиоактивным йодом. Тиреостатическая терапия, т.е. назначение препаратов, блокирующих функцию щитовидной железы, необходима только в тех случаях, когда заболевание развилось вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов на фоне ДТЗ, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза. При остальных заболеваниях, приводящих к деструктивному тиреотоксикозу, терапии тиреостатиками не требуется.

Характеристика основных методов лечения тиреотоксикоза представлена на схеме (рис. 3.15).

Принципы тиреостатической терапии удобнее всего рассматривать на примере лечения диффузного токсического зоба.

Цель лечения диффузного токсического зоба — купирование клинических проявлений тиреотоксикоза и нормализация лабораторных показателей уровня тиреоидных гормонов в крови, а также достижение иммунологической ремиссии заболевания.

Медикаментозная терапия. Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты:

- тионамиды (производные имидазола и тиоурацила);
- соединения йода;
- перхлорат калия;
- карбонат лития.

Основными средствами медикаментозной терапии являются производные имидазола (мерказолил, метизол) и тиоурацила (пропилтиоурацил). Их действие заключается в угне-

тении синтеза тиреоидных гормонов путем непосредственного тормозящего влияния на фазу органификации и конденсации биосинтеза гормонов, т.е. торможение реакций, катализируемых ТПО. Пропилтиоурацил также снижает активность 5'-дейодиназы типа I и тем самым — продукцию T_3 .

Ранее пропилтиоурацил считался препаратом выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных и кормящих женщин. В последних исследованиях было показано, что пропилтиоурацил по сравнению с метимазолом обладает большей гепатотоксичностью. В настоящее время, по мнению Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, пропилтиоурацил следует назначать в I триместре, а во II и III — метимазол. Тирозол (тиамазол), выпускаемый в дозах 5 и 10 мг, может быть использован для лечения тиреотоксикоза как при беременности, так и в обычной практике. Сравнение фармакологических эффектов пропилтиоурацила и метимазола представлено в табл. 3.7.



Рис. 3.15. Алгоритм выбора вида лечения при тиреотоксикозе

Таблица 3.7

Клиническая фармакология тионамидов

Показатель	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

В медикаментозном лечении ДТЗ препаратами тионамидов выделяют две основные фазы. Целью первой фазы лечения является достижение эутиреоидного состояния.

Препарат мерказолил (тиамазол) назначают в суточной дозе до 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 от 4 до 6 нед. (в зависимости от степени выраженности клинических проявлений заболевания и концентрации тиреоидных гормонов в крови, а также используемой дозы тиреостатиков).

После достижения клинического эутиреоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови наступает следующая фаза лечения — поддержание эутиреоидного состояния. Дозу тиреостатиков постепенно, в течение 3–4 нед., снижают до поддерживающей (для мерказолила это обычно 5–10 мг/сут, а пропилтиоурацила — до 50–100 мг/сут). В целях предотвращения рецидивов тиреотоксикоза 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 срок менее 12 мес. В последнее время многие исследователи считают, что терапия в течение 6 мес. является достаточной для определения прогноза достижения ремиссии и принятия решения о продолжении терапии либо использовании радикальных методов лечения.

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 до настоящего времени.

Так, ряд авторов считает, что эффективность суточной дозы тионамидов практически не различается при однократном приеме всей дозы препарата по сравнению с четырехкратным приемом этого средства через каждые 6 ч. Понятно, что для пациента, вынужденного длительно проводить медикаментозное лечение, возможность однократного приема препарата в течение суток более предпочтительна.

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 тионамидов. Незначительное различие было обнаружено в сроках достижения эутиреоидного состояния. Вместе с тем частота рецидивов ДТЗ, которую регистрировали в течение 12 мес. после окончания терапии, в этих двух группах 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 дей-

ствия антитиреоидных препаратов не только с блокадой ТПО, но и с 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 метимазол, так и пропилтиоурацил угнетают высвобождение простагландина E_7 , α_1 -ИЛ и ИЛ-6 из тиреоидных клеток. Снижение содержания медиаторов воспаления уменьшает лимфатическую инфильтрацию щитовидной железы и последующее образование антитиреоидных антител.

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 лечения, а также осложнения, имеющие более высокую частоту развития. 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 показали преимущества использования на начальном этапе лечения тиреотоксикоза доз тиреостатических препаратов, назначаемых в соответствии с тяжестью заболевания.

Побочные действия тионамидов представлены в табл. 3.8.

Широко дискутируемым вопросом является преимущество комбинированного приема тиреостатиков и тироксина по сравнению с монотерапией тиреостатиками на этапе длительного поддержания эутиреоидного состояния у пациентов с диффузным токсическим зобом. Преимущества и недостатки комбинированной медикаментозной терапии тиреотоксикоза представлены в табл. 3.9. Монотерапия тиреостатиками проводится относительно небольшими дозами (5–10 мг метимазола в день) и требует постоянного контроля над состоянием тиреоидной функции, поскольку используемые дозы

препарата могут быть недостаточными, и тогда у пациента разовьется рецидив тиреотоксикоза. При комбинированной терапии используются более высокие дозы тиреостатиков (15–20 мг мерказолила в день), которые почти наверняка вызовут блокаду функции щитовидной железы и медикаментозный гипотиреоз, для коррекции которого назначают тироксин в средней дозе 25–50 мкг/сут. Назначать тироксин следует только после полной нормализации функции щитовидной железы, которая, как правило, наступает через 5–6 нед. от начала тиреостатической терапии.

Таблица 3.8

Побочные действия 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

Таблица 3.9

Преимущества и недостатки комбинированной медикаментозной терапии тиреотоксикоза

Преимущества комбинированной терапии (тиреостатики + тироксин)	Недостатки комбинированной терапии (тиреостатики + тироксин)
Более стойкое поддержание эутиреоза на фоне высокой дозы тиреостатиков. Возможный иммуносупрессивный эффект более высокой дозы тиреостатиков. Тироксин блокирует секрецию ТТГ, который может играть роль в индукции рецидива тиреотоксикоза. Более простая схема наблюдения за состоянием пациента	Большая частота побочных эффектов тиреостатиков. Возможность медикаментозного тиреотоксикоза при передозировке тироксина. Большая стоимость лечения

В целом комбинированная терапия может быть рекомендована пациентам с большим размером зоба, а также 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 является беременность. Тиреостатики (но не тироксин) легко проходят через плаценту и могут вызвать тяжелый гипотиреоз у плода на фоне более высокой дозы при комбинированной терапии.

Особого внимания заслуживают показания к использованию β -адреноблокаторов в терапии тиреотоксикоза. Антиадренергические средства (пропранолол, обзидан и т.д.) применяются не для патогенетического лечения тиреотоксикоза, а в качестве симптоматической терапии, направленной на ослабление его симптомов, вызванных действием катехоламинов, так как β -адреноблокаторы обладают очень быстрым действием. Их способность быстро смягчать симптомы тиреотоксикоза часто оказывается весьма полезной, а иногда и жизненно необходимой. Помимо β -симпатотропного механизма, β -адреноблокаторы уменьшают периферическую конверсию T_4 в T_3 , благодаря чему уже через час после введения препаратов концентрация T_3 в крови снижается. Для симптоматической терапии используют неселективные β -адреноблокаторы — пропранолол, анаприлин, обзидан, индерал и т.д. в суточной дозе 40–120 мг. Хорошим эффектом на кардинальную симптоматику обладают и селективные β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол), в частности, кардиоселективный β_1 -блокатор лопрезор в дозе от 50 до 150 мг/сут в зависимости от тяжести заболевания. На фоне приема тиреостатиков в сочетании с лопрезором стойкое снижение частоты сердечных сокращений 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 -адреноблокаторов. После достижения эутиреоидного состояния лечение препаратами β -блокаторов прекращают.

Йодиды являются 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 интратиреоидный транспорт йода и биосинтез тиронинов, а также снижают скорость высвобождения тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Однако по достижении терапевтического эффекта, который сохраняется 10–14 сут, в дальнейшем, несмотря на продолжение приема йодидов, щитовидная железа «ускользает» из-под блокады биосинтеза тиреоидных гормонов, поэтому препараты йода не могут применяться в качестве самостоятельного средства терапии в течение длительного времени. В настоящее время йодиды применяются только для предоперационной подготовки больных диффузным токсическим зобом, а также в комплексе с другими препаратами для лечения тиреотоксического криза. Для лечения чаще всего используется раствор Люголя по 3–5 капель 3 раза в день или насыщенный раствор йодида калия по 1 капле 3 раза в день. В случае развития тиреотоксического криза вводят внутривенно капельно стерильный 10% раствор натрия йодида 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.

Калия перхлорат. Механизм действия этого препарата основан на конкурентной замене йодида на перхлорат. В настоящее время калия перхлорат практически не используется для лечения диффузного токсического зоба. В литературе имеются сведения об эффективности его использования в лечении йодиндуцированного тиреотоксикоза.

Препараты лития в виде лития карбоната в суточной дозе 900–1800 мг иногда использу-

ют для лечения ДТЗ. Наш собственный опыт свидетельствует об эффективности препарата лишь у пациентов с относительно легкой формой заболевания. У больных выраженным тиреотоксикозом через 3–4 мес. лечения щитовидная железа «ускользала» из-под блокирующего влияния лития карбоната и отмечался рецидив заболевания. На наш взгляд, показания к использованию лития карбоната в лечении ДТЗ весьма ограничены и исчерпываются легкой формой заболевания, а также предоперационной подготовкой при невозможности применения производных имидазола и тиоурацила вследствие осложнений (аллергия и другие побочные действия).

Оперативный метод лечения является радикальным и показан:

- при неэффективности или невозможности медикаментозной терапии при наличии осложнений тиреотоксикоза (например, мерцательной аритмии);
- у пациентов с зобом большого размера;
- при выраженной аллергии или развитии лейкопении на фоне лечения антигипертиреозными препаратами;
- при рецидиве тиреотоксикоза на фоне или после прекращения медикаментозной терапии.

Загрудинное расположение зоба также является показанием к хирургическому лечению. Основное преимущество этого метода — быстрое достижение эутиреоидного состояния. Даже при лечении ^{131}I пациенты на протяжении нескольких недель остаются в состоянии тиреотоксикоза и могут нуждаться в приеме тиреостатических средств.

Основными осложнениями оперативного лечения ДТЗ являются парез возвратного нерва гортани и гипопаратиреоз. Однако частота этих осложнений в высокой степени зависит от квалификации хирурга. В специализированных стационарах данные осложнения встречаются менее чем у 1% пациентов. Что касается послеоперационного гипотиреоза, то это состояние нельзя считать осложнением, а скорее естественным исходом хирургического лечения. Послеоперационный гипотиреоз требует пожизненной заместительной терапии левотироксином.

В настоящее время при хирургическом лечении ДТЗ оправданно проведение тиреоидэктомии.

Лечение радиоактивным йодом. Данный метод лечения тоже относится к радикальным, так как направлен на разрушение ткани ЩЖ с помощью радиоактивного излучения. Показанием к этому методу лечения являются:

- рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения ДТЗ;
- рецидив тиреотоксикоза на фоне (или после завершения) медикаментозного лечения;
- впервые выявленный ДТЗ при невозможности проведения длительной медикаментозной терапии (аллергия, наличие выраженных сердечно-сосудистых нарушений);
- невозможность проведения хирургического лечения.

Абсолютным противопоказанием для лечения радиоактивным йодом является беременность и лактация. В последние годы объем щитовидной железы до 100 мл не рассматривают как противопоказание к лечению ^{131}I .

Следует отметить, что в ряде стран (США, Канада) лечение ^{131}I — основной вид 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 тироксином. Установлено, что использование режима низких доз ^{131}I в целях сохранения тиреоидной функции на практике является трудновыполнимой задачей, решить которую удается менее чем у $1/3$ больных. В то же время при использовании низких доз пациентам может потребоваться повторное введение радиоактивного йода, пока гиперфункция ЩЖ не будет полностью подавлена, и все то время пациент будет находиться в состоянии тиреотоксикоза, что отрицательно будет сказываться на состоянии сердечно-сосудистой системы, сопровождаться угрозой развития остеопороза и других осложнений. Многочисленные исследования показали, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск возникновения рака ЩЖ и других органов, а также лейкоза (более

подробно — см. п. 3.3 «Радиоiodтерапия диффузного токсического зоба»).

Подводя итоги, можно констатировать, что на сегодняшний день идеального метода лечения ДТЗ не существует. Предпочтения эндокринологов в отношении «лучшего» метода лечения также противоречивы. Более того, ни один из рассмотренных выше 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.

Если причиной развития тиреотоксикоза является токсическая аденома или многоузловой токсический зоб, то медикаментозная терапия выступает в роли метода подготовки (достижения эутиреоза) перед использованием радикальных методов лечения (хирургического и с помощью ^{131}I).

Лечение тиреотоксикоза у пожилых проводится 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. В случаях тиреотоксической аденомы или многоузлового токсического зоба консервативная терапия должна быть этапом, предшествующим радикальным методам лечения (хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом). Методом выбора в этой группе является лечение радиоактивным йодом.

Прекращение приема анти tireoидных 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 естествен-

ный исход радикального лечения у этих пациентов следует компенсировать минимальным количеством тироксина, необходимого лишь для поддержания нормального уровня ТТГ в сыворотке крови.

Недавно для лечения ДТЗ, резистентного к традиционной тиреостатической терапии, был предложен препарат ритуксимаб, представляющий собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела против CD20, экспрессируемых В-клетками. Он влияет на патогенетические механизмы развития ДТЗ, подавляя В-клеточную активность. Было показано, что комбинация ритуксимаба с тиамазолом более эффективна, чем монотерапия тиамазолом, для достижения длительной ремиссии ДТЗ. Однако данные предварительные и требуют дальнейшего изучения в клинических испытаниях.

Деструктивные формы тиреотоксикоза не требуют лечения тиреоидными препаратами, так как не происходит увеличения биосинтеза гормонов, достаточно проведения симптоматической терапии β -адреноблокаторами. При подостром и амиодарониндуцированном тиреоидите могут быть назначены глюкокортикостероиды. При ТТГ-продуцирующей аденоме гипофиза лечением выбора является транссфеноидальная аденомэктомия. Лечение ятрогенного тиреотоксикоза, вызванного острой передозировкой левотироксина, направлено на быструю элиминацию препарата из организма. Проводится лаваж желудка с древесным углем и секвестрами желчных кислот (холестираминами), в тяжелых случаях выполняют плазмоферез или диализ. Тиреотоксикоз, связанный со *struma ovarii*, требует хирургического лечения опухоли яичника. Для лечения метастазов дифференцированного рака щитовидной железы используется радиоактивный йод. Трофобластический тиреотоксикоз (при пузырном заносе или хорионкарциноме) требует терапии основного заболевания.

Оценка эффективности лечения тиреотоксикоза. Основной проблемой медикаментозного лечения ДТЗ является высокая частота рецидивов заболевания после прекращения лечения

и объективные трудности прогнозирования их наступления. По данным большинства исследований, на протяжении первых 5 лет после отмены медикаментозной терапии частота рецидивов тиреотоксикоза составляет 50–60%. Факторами риска рецидива являются:

- большой объем щитовидной железы (более 30 мл) у лиц молодого возраста;
- преимущественное повышение уровня T_3 на фоне лечения тиреостатиками;
- исходно высокий уровень тиреоидных гормонов до лечения;
- ассоциация с антигенами HLA-DR3 и HLA-DRW3;
- сохранение высокого уровня тиреоидстимулирующих антител в крови на фоне лечения.

Прогноз заболевания более благоприятен у пациентов с неосложненным тиреотоксикозом, исходно высоким уровнем антител к ТПО, а также у пациентов, щитовидная железа которых уменьшилась в объеме на фоне медикаментозной терапии. Большинство исследователей в целях прогноза рецидива тиреотоксикоза в конце длительного курса лечения диффузного токсического зоба предлагают определять уровень тиреостимулирующих антител в крови и проводить пробу с угнетением T_3 . Показано, что у лиц с положительными результатами пробы с T_3 риск рецидива тиреотоксикоза ниже на 50% по сравнению с пациентами с отрицательными результатами этой пробы.

При ДТЗ после длительной тиреостатической терапии возможно достижение иммунологической ремиссии заболевания. Вместе с тем риск рецидива тиреотоксикоза сохраняется как вскоре после достижения ремиссии, так и спустя десятилетия.

При использовании хирургического метода лечения или терапии радиоактивным йодом у большинства пациентов формируется гипотиреоз. Большинство специалистов считают его развитие после столь радикального лечения не осложнением, а естественным исходом. В связи с этим пациенты должны быть осведомлены об изменении тиреоидного статуса и необходимости контроля над уровнем тиреоидных гормонов в крови после завершения

курса лечения. Нераспознанный гипотиреоз, даже субклинический, может стать причиной гиперлипидемии, предрасполагающей к прогрессированию атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременно начатом лечении неосложненных форм заболевания прогноз, как правило, благоприятный. Развитие гипотиреоза рассматривают как показатель эффективности радикальной терапии, и в таких случаях требуется адекватная заместительная терапия.

Непосредственными причинами смерти больных обычно являются тяжелая сердечная недостаточность, тиреотоксические кризы, тиреотоксическое поражение печени. К счастью, в настоящее время такие исходы крайне редки. Прогноз при тиреотоксическом кризе определяется своевременностью диагностики и лечения. Смертность при тиреотоксическом кризе достигает 70%. Смерть обычно наступает в течение первых 2 сут, а при особенно тяжелых формах — через несколько часов. Причинами смерти при тиреотоксическом кризе могут быть острая сердечно-сосудистая недостаточность, недостаточность функции надпочечников и печени.

Литература

- Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
- Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 396 с.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В.* Болезни щитовидной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 216 с.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 140–192.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1075 с.
- Allahabadi A., Daykin J., Holder R.L. et al.* Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038–1042.
- Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L.* Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A popula-

- tion-based study of two Danish twin cohorts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 930–934.
- Cardenas G.A., Cabrial J.M., Leslie C.A.* Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2003. — Vol. 70. — P. 524–631.
- Dayan C.M.* Stressful life events and Graves' disease revisited // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2001. — Vol. 55. — P. 13–14.
- Feliciano D.V., Lyons J.D.* Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease // *J. Am. Coll. Surg.* — 2011. — Vol. 212. — P. 714–720.
- Franklin H.* Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 501–509.
- Kalinyak J.E., McDougall I.R.* How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' Hyperthyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 975–977.
- Maugendre D., Gatel A., Campion L. et al.* Antithyroid drugs and Graves' disease — prospective randomised assessment of long-term treatment // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 127–132.
- Moka D., Dietlein M., Schicha H.* Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2002. — Vol. 29, Suppl. 2. — P. 486–491.
- Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L. et al.* Surgical treatment of hyperthyroidism: A ten-year experience // *Thyroid.* — 2001. — Vol. 11. — P. 187–192.

3.3. Радиойодтерапия диффузного токсического зоба

(А.В. Древаль, И.В. Комердус, И.Д. Чух)

Радиойодтерапия — метод лечения, основанный на деструкции ткани щитовидной железы радиоактивным йодом. Во всем мире этот вид лечения признан как простой, доступный, относительно недорогой, позволяющий избежать операции и связанных с ней осложнений. Радиойодтерапия применяется в ядерной медицине уже более 60 лет. За этот период накоплен клинический опыт, свидетельствующий не только о его эффективности, но и безопасности, в частности, в отношении развития вторичных новообразований в щитовидной железе и в других органах, а также частоты врожденных генетических аномалий.

Выбор радиоиотопа ^{131}I для лечения ДТЗ не случаен и связан с рядом его физических свойств:

- он избирательно накапливается в щитовидной железе;
- испускает β -излучение, максимальный пробег которого в ткани составляет всего 2 мм и потому до 98% активности поглощается щитовидной железой, т.е действие изотопа ограничивается исключительно щитовидной железой;
- период полураспада ^{131}I составляет 8 дней, что приемливо с точки зрения организации лечебного процесса: после приема ^{131}I пребывание больного в закрытом режиме ограничивается тремя днями;
- достаточно продолжительный период полураспада ^{131}I позволяет сохранять активность препарата во время его транспортировки с предприятия-производителя в клинику.

Радиойодтерапия может быть использована у больных ДТЗ старше 18 лет. При рецидиве тиреотоксикоза после хирургического лечения радиойодтерапия имеет преимущества, так как исключает риск хирургических осложнений, связанных с повторной операцией на щитовидной железе. Радиойодтерапия — метод выбора для больных с тяжелой сопутствующей кардиальной патологией, препятствующей хирургическому лечению. Абсолютными противопоказаниями к проведению радиойодтерапии служат беременность и период грудного вскармливания. К относительным относят большой размер зоба (более 40 мл) и загрудинное расположение зоба.

Целью радиойодтерапии при ДТЗ является устранение тиреотоксикоза. При этом лечение направлено на достижение стойкого гипотиреоза (деструкция ткани щитовидной железы), так как радиойодтерапия не устраняет причину болезни (аутоиммунный процесс), а лишь ее следствие. Частота устранения тиреотоксикоза достигает 94%, и при этом гипотиреоз развивается у 71–90% больных.

Перед радиойодтерапией необходимо провести УЗИ щитовидной железы для исключения узловых образований. Больным с активной стадией эндокринной офтальмопатии до радиойодтерапии проводится курс лечения глюкокортикоидами, чтобы избежать ухудшения после радиойодтерапии.

До проведения радиоiodтерапии тиреотоксикоз рекомендуют медикаментозно компенсировать (на дозе не более 15 мг мерказолила или 150 мг пропицила), или он должен быть легкого течения. Не менее чем за 7–10 дней до радиоiodтерапии тиреостатические препараты отменяются для восстановления захвата радиоактивного йода щитовидной железой.

Радиоактивный йод, принятый внутрь, так же, как и стабильный, накапливается в щитовидной железе. Радиоiodтерапия приводит к устранению тиреотоксикоза и уменьшению размеров щитовидной железы (до 70% от исходного объема). Долгосрочным исходом радиоiodтерапии является фиброз щитовидной железы.

Используется два основных подхода к выбору терапевтической активности («дозы») ^{131}I : 1) индивидуализированный расчет активности по формуле, в которой обычно учитываются объем щитовидной железы, захват радиоактивного йода щитовидной железой и поглощенная доза; 2) назначение стандартной (фиксированной) активности независимо от клинических проявлений заболевания. Следует заметить, что при любом из подходов необходимая терапевтическая активность ^{131}I обычно находится в пределах 10–30 мКи (370–1110 МБк).

Радиоiodтерапия проводится в условиях стационара или амбулаторно. Рассчитанную терапевтическую активность больной получает однократно перорально в виде водного раствора йодида (^{131}I) натрия или в виде капсул с радиоактивным веществом, после чего должен находиться в закрытом режиме (боксе) до тех пор, пока излучение от него не снизится до допустимого (обычно 3 сут). Затем проводится санитарная обработка (принятие душа) и больного выписывают под наблюдение эндокринолога по месту жительства (табл. 3.10).

У больного необходимо исследовать уровни тиреоидных гормонов (контроль тиреотоксикоза) и ТТГ (контроль гипотиреоза) через 1,5, а затем 3, 6, 9 и 12 мес. после радиоiodтерапии. Как правило, в течение первых 1,5 мес. после лечения у больного может сохраняться тиреотоксикоз, который устраняется β -адреноблокаторами и/или при необходимости — тиреоста-

тиками (но не ранее 7-го дня после радиоiodтерапии). Гипотиреоз обычно развивается через 3–6 мес. после радиоiodтерапии. Заместительную терапию тироксином проводят по обычной методике, причем в течение года его доза может меняться. В случае сохранения тиреотоксикоза более 6–9 мес. после радиоiodтерапии, она назначается повторно или проводится хирургическое лечение.

Таблица 3.10

Рекомендации больным после лечения радиоактивным йодом

Рекомендации	Период ограничения (в днях) после назначения ^{131}I при уровне активности		
	200 МБк (5,4 мКи)	400 МБк (10,8 мКи)	800 МБк (21,6 мКи)
Избегать контактов с детьми	8	15	21
Избегать контактов на близком расстоянии с супругами и родственниками	0	1	6
Избегать контактов на близком расстоянии с другими лицами	0	5	11
Освобождение от работы	0	5	11
Не посещать места массовых скоплений людей	0	5	11
Избегать поездок в общественном транспорте	0	0	1

Медицинский радиологический научный центр РАМН (г. Обнинск).

Острые побочные явления радиоiodтерапии редки и быстропроходящие: тошнота, изжога, повышение температуры тела. Крайне редко развивается послерадиационный тиреоидит, характеризующийся болью и отечностью в области щитовидной железы и деструктивным тиреотоксикозом. Назначаются нестероидные противовоспалительные или глюкокортико-

идные препараты в средних дозах в сочетании с β -адреноблокаторами. Активизация эндокринной офтальмопатии может развиваться в ближайшие 1,5 мес. после радиоiodтерапии (по нашим данным, менее 9% случаев) и провоцирует ее некомпенсированный послерадиационный гипотиреоз. В связи с этим у лиц с эндокринной офтальмопатией особенно актуальна своевременная компенсация гипотиреоза.

Литература

- Древаль А.В., Цыб А.Ф., Комердус И.В. и др.* Эффективность лечения диффузного токсического зоба в зависимости от расчетной терапевтической активности радиоактивного йода // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. — № 2. — С. 45–48.
- Древаль А.В., Цыб А.Ф., Комердус И.В. и др.* Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2007. — № 3. — С. 33–41.
- Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н. и др.* Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 1. — С. 3–10.
- Alexander E.K., Larsen P.R.* High dose of (^{131}I) therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87 (3). — P. 1073–1077.
- Bartallena L., Marcocci C., Pinchera A.* Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 457–461.
- Giovanella L., De Palma D., Ceriani L. et al.* Radioiodine treatment of hyperthyroidism using a simplified dosimetric approach. Clinical results // La Radiologia Med. — 2000. — Vol. 100. — P. 480–483.
- Weetman A.P.* Graves' disease // N. Eng. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1236–1248.

3.4. Эндокринная офтальмопатия (А.В. Древаль, О.А. Нечаева, О.В. Перелова)

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) наиболее частая и важная экстракраниальная патология. Многочисленные синонимы ЭОП (офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия, орбитопатия) отражают многоликость ее клинических проявлений и недостаточную ясность патогенеза, естественного течения и подходов к лечению. В качестве тканей-мишеней чаще

всего выступают экстраокулярные мышцы, ретробульбарная клетчатка и мышцы век.

Патогенез. Развитие экзофтальма и клинических симптомов офтальмопатии является следствием аутоиммунного воспаления и активированного адипогенеза, а также повышения тканевой осмолярности, что сопровождается увеличением объема глазодвигательных мышц и орбитальной клетчатки, повышением ретробульбарного давления и проптозом.

Главный антиген, который распознается аутоиммунными клетками (аутореактивными Т- и В-лимфоцитами) еще не определен. В качестве антигенов-кандидатов рассматриваются протеин рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) и антиген глазодвигательных мышц молекулярной массой 64 кДа. рТТГ экспрессируется не только на тиреоидной, но и на орбитальных тканях. Показано, что при ДТЗ преобладают стимулирующие, а при гипотиреозе — блокирующие антитела к рТТГ. При эутиреоидной офтальмопатии определяются как стимулирующие, так и блокирующие антитела.

Лимфоцитарная инфильтрация орбитальных тканей (маркер иммунных нарушений) вызывается цитокинами орбитальных Т-лимфоцитов — фактором некроза опухоли α (ФНО- α) и ИЛ-1. Орбитальные фибробласты являются клетками-мишенями и эффекторными клетками, продуцирующими регуляторные медиаторы иммунного ответа. Фибробласты орбитальной ткани чрезвычайно чувствительны к действию цитокинов, вырабатываемых Th_2 -субпопуляцией лимфоцитов, стимулирующих экспрессию молекул адгезии ICAM-1, ICAM-2 и усиливающих секрецию фибробластами гиалуроновой кислоты и гликозаминогликанов. При двукратном увеличении концентрации гиалуроновой кислоты в 5 раз возрастает тканевая осмолярность, что сопровождается отеком орбитальных тканей и способствует развитию проптоза с последующим фиброзом мышечных волокон. При иммунной стимуляции усиливается дифференциация субпопуляции фибробластов-преадипоцитов в зрелые адипоциты, активизируется адипогенез, что вызывает пролиферацию жировой клетчатки орбиты. Сообщается о новой роли ИРФ-1 в стимуляции высвобождения Т-клеток.

Эндокринная офтальмопатия клинически явно выражена примерно у 35–90% пациентов с диффузным токсическим зобом, у 0,8–20% больных гипотиреозом и 5,8–34% пациентов при отсутствии заболеваний щитовидной железы на фоне эутиреоза. У пациентов старше 50 лет с ЭОП выявляется гипотиреоз или эутиреоз с большей вероятностью, чем у более молодых. Примерно в 60–85% случаев интервал между манифестацией ЭОП и тиреотоксикозом составляет не более 18 мес.

Клиническая картина ЭОП весьма вариабельна. Как правило, процесс двусторонний, но в отдельных случаях может быть односторонним. Манифестация ЭОП может быть как бурной, так и постепенной. Зачастую начальными симптомами бывают дискомфорт в глазах и появление периорбитальных отеков (нередко они ошибочно принимаются за «аллергию»). К другим достаточно частым симптомам относятся ретроорбитальная боль, которая может возникать при взгляде в какую-то определенную сторону, а также диплопия. Утолщение глазодвигательных мышц (как правило, нижней и медиальной прямых) — типичное для ЭОП явление, которое отмечается с двух сторон, даже если клинически процесс представляется односторонним. Нарушение подвижности глаз встречается примерно у 60% пациентов, при этом у части из них отсутствует диплопия вследствие симметричного вовлечения в процесс структур обоих глаз или ослабления зрения. Нейропатия зрительного нерва встречается достаточно редко; пациенты при этом могут отмечать появление скотом, которые не исчезают при перемене угла зрения или закрытии другого глаза, нарушение цветоощущения, выпадение полей зрения, снижение остроты зрения.

До недавнего времени не существовало единой принятой классификации клинических проявлений заболевания. В настоящее время целесообразным считается определение активности заболевания и степени тяжести процесса. Это необходимое условие для выработки лечебной тактики.

Большинство пациентов с офтальмопатией имеют легкие, не прогрессирующие изменения со стороны глаз, не требующие агрессивного

лечения. Более того, такие глазные симптомы способны самостоятельно регрессировать без специфического лечения. В одном из исследований у 59 пациентов с офтальмопатией легкого течения (на фоне ДТЗ) было оценено естественное течение заболевания. Спонтанная регрессия симптомов ЭОП была обнаружена у $\frac{2}{3}$ пациентов, а ухудшение — только у 15%. В другом исследований Бартли с соавт. сообщили, что среди 120 пациентов, случайно включенных в исследование, 89 (74%) или не требовали лечения ЭОП, или нуждались только в поддерживающих мероприятиях.

Естественное течение офтальмопатии изучено не полностью. Считается, что течение ЭОП проходит несколько стадий: начальная, активная фаза прогрессивного ухудшения; последующая частичная регрессия и постоянная, неактивная фаза, во время которых тяжелые остаточные проявления заболевания (такие, как проптоз, страбизм в результате фиброзирование экстраокулярных мышц) требуют в основном хирургического лечения.

Если эта модель правильна, то очевидно, что активность не является синонимом и не совпадает с тяжестью заболевания. Другими словами, индивидуум может иметь глазные нарушения, соответствующие тяжелой офтальмопатии, но в активности заболевания будет наблюдаться перерыв.

Для оптимизации обследования и верификации диагноза, а также выбора метода лечения ЭОП Европейская ассоциация по лечению заболеваний щитовидной железы (ЕТА) и Европейская группа по лечению эндокринной офтальмопатии (EGOGO) предложили использование единого протокола, основанного на определении степени активности воспалительного процесса.

Для оценки активности офтальмопатии Mourits и соавт. предложили клинический счет активности (Clinical Activity Score), где присутствуют 7 различных симптомов, в основном (но не исключительно) отражающих воспалительные изменения (табл. 3.11). Получая по одному баллу на каждый симптом, счет позволяет оценить активность от 0 (неактивная) до 7 (наивысшая активность) баллов.

Таблица 3.11

Счет клинической активности эндокринной офтальмопатии

Симптом	Комментарий
Спонтанная орбитальная боль	Отмечается болезненное чувство давления за глазами (субъективный симптом, основан на жалобах пациента)
Боль при движении глазных яблок	Болезненные и неприятные ощущения при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз (субъективный симптом, основан на жалобах пациента)
Отек век как следствие активного воспаления	Выделяют легкий, умеренный и выраженный отек. Легкий отек сопровождается лишь пролабированием жира, что приводит к утолщению кожи. В случае умеренного отека отсутствует напряжение тканей, кожная складка образуется только на верхнем веке. При развитии тяжелого отека появляется напряжение тканей вокруг глаз, отмечается наличие складок на верхнем и нижнем веках
Эритема век, являющаяся следствием воспаления	Обычно она не является трудной для диагностики. Следует обращать внимание лишь на то, что гиперемия нижних век может быть связана с блефаритом
Инъекция конъюнктивы как следствие воспаления и активности процесса	Оценка симптома должна проводиться без предварительного закапывания глазных капель и без использования щелевой лампы. Достоверная инъекция склер должна занимать не менее 50% поверхности всей конъюнктивы, за исключением складки (<i>plica</i>) и слезного мешка
Хемоз (белый или красный)	Отек конъюнктивы глазного яблока означает вовлечение в процесс слизистой оболочки глаза
Воспаление и отек слезного мешка (<i>carunculla</i>) и складки (<i>plica</i>)	Карункула в норме желто-розового цвета, находится медиально от складки. Наличие проптоза может вызвать пролабирование ее вперед, но это не является признаком воспаления. Если же складка или слезный мешок отечны, гиперемированы и пролабируют сквозь закрытые веки, это служит симптомом явного воспаления

Примечание. Каждый симптом оценивается по 1 баллу. Если сумма баллов ≥ 3 , то ЭОП считается активной.

Сумма баллов 3 и более (максимум 7) в большинстве случаев позволяет безошибочно диагностировать воспалительный процесс и соответственно является показанием к проведению противовоспалительной терапии.

Изменения мягких тканей орбиты как воспалительного, так и застойного характера вызывают дискомфорт у пациентов, но в большинстве случаев не определяют тяжесть ЭОП. Тем не менее изменения мягких тканей учитываются при оценке активности заболевания и важны для восприятия заболевания пациентом. Кроме того, при тяжелом поражении глаз изменения мягких тканей редко являются изолированными и в большинстве случаев ассоциируются с другими проявлениями заболевания.

Нейропатия зрительного нерва может быть субклинической и проявляться только лишь изменениями со стороны зрительной способности. Важно оценить степень протрузии глазных яблок, что помогает установить степень тяжести ЭОП и прогнозировать прогрессию заболевания. Выраженный проптоз, определяемый

при экзофтальмометрии, может быть причиной возникшего кератита, изъязвления роговицы и ее перфорации. Снижение остроты зрения значительной степени за счет нейропатии зрительного нерва и наличие выраженного проптоза являются признаками тяжелой офтальмопатии. Алгоритм определения степени тяжести офтальмопатии представлен в табл. 3.12.

Дисфункция экстраокулярных мышц не представляет опасности для зрения, но возникающая в результате этого диплопия вызывает существенное ограничение качества жизни пациентов, особенно когда присутствует во всех положениях взгляда. Диплопия трактуется как «периодическая» при возникновении только в случае усталости; «непостоянная» — когда присутствует только при отведении глазного яблока в крайнюю позицию; и «постоянная» — возникающая при прямом взгляде и при чтении. Соответственно, повреждение экстраокулярных мышц, вызывающее диплопию при простом взгляде и при чтении, тоже может быть показателем тяжести заболевания.

Таблица 3.12

Определение тяжести офтальмопатии

Степень тяжести	Параметр		
	проптоз, мм	диплопия	нейропатия зрительного нерва
Легкая	19–20	Периодическая	Субклиническая (нарушение цветового восприятия, наличие размытого контура предметов)
Умеренная	21–23	Непостоянная	Острота зрения 8/10–5/10 строк
Выраженная	> 23	Постоянная	Острота зрения менее 5/10 строк
Тяжелая офтальмопатия: одно выраженное проявление, или 2 умеренных, или 1 умеренное + 2 легких проявления			

Пациенты с тяжелой офтальмопатией нуждаются в проведении медикаментозного или хирургического лечения в зависимости от степени активности и тяжести процесса.

Методы диагностики. Основными методами визуализации тканей орбит являются КТ, МРТ, УЗИ и скинтиграфия с использованием меченного аналога соматостатина — октреотида (в России в клинической практике не используется). По результатам опроса врачей — членов Европейской тиреоидологической ассоциации — данные методы используются с различной частотой: КТ — 65%, МРТ — 34%, УЗИ — 28% и октреоскан — 7%. При КТ и МРТ можно определить протяженность ретробульбарного пространства, толщину глазодвигательных мышц и их плотность. Качественно выполненная МРТ может дать дополнительную информацию по активности (наличие отека) или хронизации процесса (наличие фиброза).

Главным морфологическим критерием является веретенообразное утолщение прямых мышц более 4 мм в диаметре без вовлечения сухожилий, сдавление зрительного нерва в области верхушки орбиты и отсутствие других полостных интраорбитальных процессов.

Дифференциальный диагноз ЭОП должен быть проведен с такими заболеваниями, как метастазы в орбиту, лимфома, опухоли носовой полости или синусов, кавернозно-каротидное соустье. Кроме того, очень часто офтальмопатию приходится дифференцировать с миозитом — локальной формой орбитального псевдотумора. Это неспецифическое воспаление может вовлекать все структуры орбиты в различной степени и характеризуется увеличением объема мышц и сухожилий. Изолированный

орбитальный псевдотумор может встречаться в любой группе мышц.

Лечение. В настоящее время накоплен достаточно большой мировой опыт лечения ЭОП, включающий применение противовоспалительной терапии в случае активности процесса и хирургической коррекции в тяжелой, но неактивной стадии заболевания.

Пациенты с нетяжелыми и неактивными проявлениями в большинстве случаев не нуждаются в медикаментозном лечении. В таких случаях возникает необходимость в применении солнцезащитных очков, соблюдении режима зрительного напряжения, ограничении потребления жидкости, отказе от курения.

Около 3–5% пациентов имеют более серьезное вовлечение глаз в патологический процесс и нуждаются в проведении лечения. *Основными методами лечения, применяемыми на сегодняшний день в клинической практике, являются медикаментозная терапия глюкокортикоидами, рентгенооблучение орбит и декомпрессия.* В случае наличия симптомов воспаления удовлетворительные результаты после лечения отмечают 60% пациентов. Хирургическая декомпрессия показана в случае выраженного проптоза, угрозы развития нейропатии зрительного нерва и отека диска зрительного нерва.

Глюкокортикоиды. Данная группа препаратов нашла свое применение в качестве мощного противовоспалительного и иммуносупрессивного средства. В настоящее время доказано преимущество использования внутривенно вводимого метилпреднизолон из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела. На курс лечения при этом приходится 6–9 г препарата. В тяжелых случаях возможно применение 12–15 г, однако в последнее время все же наблюдается тенденция

к снижению курсовой дозы из-за возможности развития нежелательных явлений. Препарат вводится в суточной дозе 0,5–1 г внутривенно капельно в течение 2–3 дней ежедневно, затем с интервалами от 1 нед. до 1 мес. Таким образом, курс лечения растягивается иногда до 6 мес. в зависимости от тяжести заболевания.

В последнее время применение глюкокортикоидов ретробульбарно признано неэффективным, и потому нет смысла рекомендовать его в качестве альтернативы парентерального применения стероидов.

Основное ограничение данного вида лечения — многочисленные нежелательные системные эффекты, которые хорошо известны. Кроме того, в работах последних лет отмечено несколько смертельных случаев на фоне развития печеночной недостаточности у пациентов, проходивших парентеральный курс лечения метилпреднизолоном. Исходя из этого, в обязательный план обследования и наблюдения за пациентами должны непременно входить гастроскопия, исследование гликемии, определение АД, оценка печеночных фракций.

Рентгенотерапия орбит. Внешнее облучение орбит используется в практике лечения офтальмопатии около 60 лет. Рентгеновское излучение обладает неспецифическим противовоспалительным эффектом. Кроме того, оно непосредственно действует на лимфоциты, инфильтрирующие орбитальное пространство, и способно снижать продукцию гликозаминогликанов. Большинство авторов рекомендуют на каждый глаз дозу 20 Грэй, которая распределяется на 10 дней в течение 2-недельного периода. Назначение больших доз не сопровождается увеличением эффективности.

Рентгенотерапия орбит обычно удовлетворительно переносится пациентами. Из нежелательных эффектов следует упомянуть о возможности возникновения катаракты вследствие облучения хрусталика, однако фракционное назначение дозы стабилизирует лучевую нагрузку и уменьшает риск возникновения катаракты. Очень редкой находкой является радиационная ретинопатия, при этом высказывается мнение о том, что она возникает при наличии сопутствующих заболеваний (таких, как сахарный диабет). Кроме того, некоторые авторы со-

общают об увеличении теоретического риска (до 1,2%) возникновения вторичных опухолей головного мозга, хотя к настоящему времени в литературе таких не описано. Тем не менее врачи стараются избегать назначения рентгенотерапии в молодом возрасте (моложе 30 лет).

Суммируя вышесказанное, рентгенотерапия орбит позволяет снизить воспалительные проявления и уменьшить степень диплопии, хотя все же менее эффективна по сравнению с парентеральным назначением глюкокортикоидов.

Обоснованным является применение комбинации двух вышеуказанных методов.

Декомпрессия орбит. Наряду с глюкокортикоидами и рентгенотерапией, декомпрессия орбит — это краеугольный метод лечения офтальмопатии. Этот метод применяется при выраженном проптозе, диплопии и опасности сдавления зрительного нерва при отсутствии признаков активности заболевания. В большинстве случаев декомпрессия орбит проводится не в качестве срочных лечебных мероприятий, а для реабилитации пациента. Единственным исключением является сдавление диска зрительного нерва с быстрым развитием нейропатии и опасностью слепоты.

Цель лечения — удаление костного компонента орбиты, расширение пространства для увеличенного глазного яблока с последующей коррекцией косоглазия, наращиванием век, блефаропластикой. Необходимо заметить, что существенный компонент успешности данного вида лечения заключается в опыте хирурга.

На сегодняшний день существует ряд медикаментозных препаратов других групп, которые широко используются в исследовательской практике в целях возможного применения при эндокринной офтальмопатии, однако эффективность их пока не доказана. Некоторые исследователи сообщают об эффективном использовании циклоспорина, но только 2 исследования являются рандомизированными и контролируемые. Сообщается, что по сравнению с применением глюкокортикоидов эффективность препарата ниже, однако при комбинированном использовании эффективность несколько выше, чем при применении каждого препарата в отдельности. Проводятся исследования с применением аналогов соматостатина

и внутривенного введения иммуноглобулинов, однако пока недостаточно рандомизированных и контролируемых исследований, доказывающих эффективность препарата на достаточно большой выборке пациентов. Клиническая эффективность применения плазмафереза не доказана, что позволяет рекомендовать данный вид лечения только в случае невозможности использования всех вышеуказанных методов, т.е. в качестве «терапии отчаяния». К казуистическим видам терапии офтальмопатии следует отнести также случаи применения метронидазола, бромокриптина и акупунктуры.

Литература

- Bartley G.E.* The epidemiologic characteristic and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* — 1994. — Vol. 92. — P. 477–588.
- Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.* Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 168–199.
- Dickinson A.J., Perros P.* Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 289–357.
- Kahaly G.J.* Imaging in thyroid-associated orbitopathy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145. — P. 107–118.
- Kinyoun J.L., Kalina R.E., Brower S.A. et al.* Radiation retinopathy after orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1473–1476.
- Krassas G.E., Heufelder A.E.* Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 311–318.
- Wiersinga W.M., Prummel M.F., Terwee C.B.* Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life // *J. Endocrinol. Invest.* — 2004. — Vol. 27. — P. 259–264.
- Wilmar M., Wiersinga W.M., Prummel M.F.* Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* — 2002. — Vol. 13 (7). — P. 342–346.

3.5. Синдром гипотиреоза

(Н.А. Петунина, В.В. Потемкин)

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в органах и тканях организма в результате их

недостаточной секреции щитовидной железой или снижения биологического эффекта тиреоидных гормонов на тканевом уровне.

Субклинический гипотиреоз — синдром, при котором имеет место повышение содержания ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободных T_4 и T_3 .

Исторические данные. Заболевание впервые описал в 1873 г. Галл. Термин «микседема» (слизистый отек) был введен в 1878 г. В.М. Ордом. При вскрытии двух больных Орд обнаружил слизистый отек кожи и подкожной клетчатки и связал эти изменения с атрофией щитовидной железы. Наиболее полную клиническую характеристику гипотиреоза (микседема) дал С.П. Боткин в своих клинических лекциях (1883–1887).

Эпидемиология. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического — до 10% у женщин и до 3% у мужчин. Соотношение числа больных женщин и мужчин составляет 10:1. Наиболее часто гипотиреоз выявляется у женщин старшей возрастной группы (старше 60 лет), где показатель распространенности достигает 12–15%.

Центральный гипотиреоз (вторичный и третичный) встречается достаточно редко — не более 1% всех случаев гипотиреоза у взрослых.

Транзиторный гипотиреоз может развиваться у 4–6% женщин в послеродовом периоде (обычно через 3–6 мес. после родов). Назначение амиодарона больным с аутоиммунным тиреоидитом приводит к транзиторному гипотиреозу в 75% случаев. В целом говорить о частоте транзиторного гипотиреоза сложно, так как диагноз бессимптомного тиреоидита (послеродового и безболевого) ставится не всегда, а подострый тиреоидит не во всех случаях приводит к развитию гипотиреоза.

Этиология. По происхождению различают первичный, вторичный, третичный гипотиреоз, а также выделяют периферическую (тканевую) резистентность к действию тиреоидных гормонов. При первичном (тиреогенном) гипотиреозе местом локализации патологического процесса является щитовидная железа, при вторичном — гипофиз, а при третичном — гипо-

таламус. У абсолютного большинства больных отмечается гипотиреоз первичный (примерно 95%).

Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Развитию гипотиреоза у больных АИТ может способствовать прием йодидов, используемых в фармакологических дозах. Первичный ятрогенный гипотиреоз может развиваться после субтотальной или тотальной тиреоидэктомии, лечения радиоактивным йодом, приема тиреостатических препаратов.

Иногда причиной первичного гипотиреоза могут быть злокачественные новообразования щитовидной железы или метастазы в нее из других органов, а также саркоидоз, цистиноз, амилоидоз, туберкулез, тиреоидит Риделя (вследствие замещения патологическим процессом большей части функционирующей ткани щитовидной железы).

Первичный гипотиреоз в сочетании с зобом может быть следствием тяжелого йодного дефицита (потребление йода менее 25 мг/сут). Наличие в продуктах питания зобогенных факторов, лекарственных препаратов (таких как литий и аминоглутетимид), естественных зобогенов, находящихся в продуктах питания и воде — флавоноидов (отруби), тиоцианатов (растения семейства крестоцветных — капуста, брюссельская капуста, цветная капуста, брокколи, репа, рапс, хрен, сладкий картофель, кукуруза) и экстрактов каменного угля, а также зобогенов преимущественно промышленного происхождения (хлорсодержащих органических веществ), как правило, не выступает в роли самостоятельной причины развития гипотиреоза, а лишь усугубляет более серьезный дефект (например, генетически обусловленные нарушения гормонсинтеза).

Первичный гипотиреоз может также возникнуть вследствие периферической (тканевой) резистентности к действию тиреоидных гормонов («периферический гипотиреоз»). Он встречается очень редко и выявляется преимущественно в виде семейных форм.

Этиология субклинического гипотиреоза достаточно разнообразна и совпадает с таковой манифестного гипотиреоза. В большинстве

случаев субклинический гипотиреоз развивается в исходе АИТ, другими причинами могут быть ранее перенесенные операции или лечение радиоактивным йодом по поводу синдрома тиреотоксикоза.

В некоторых случаях, особенно у пожилых людей, субклинический гипотиреоз может перейти в манифестный в результате приема рентгеноконтрастных средств и различных йодсодержащих лекарственных препаратов. В ряде случаев у таких больных явный гипотиреоз может возникнуть после сканирования щитовидной железы.

Гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

Причинами врожденного гипотиреоза (встречается с частотой 1 случай на 4–5 тысяч новорожденных) могут быть аплазия и дисплазия щитовидной железы. Врожденный гипотиреоз также может возникнуть вследствие наследственных дефектов в биосинтезе тиреоидных гормонов (дефект накопления йода щитовидной железой, дефект на уровне превращения моноидтирозина и дийодтирозина в трийодтиронин и тироксин и т.д.).

Вторичный и третичный гипотиреоз развиваются вследствие дефицита ТТГ и ТРГ соответственно.

Причинами врожденного вторичного гипотиреоза являются:

- гипоплазия гипофиза;
- генетические дефекты, приводящие к нарушению дифференцировки клеток аденогипофиза (в том числе и тиреотрофов);
- дефекты биосинтеза и секреции ТТГ.

Приобретенный вторичный гипотиреоз может возникать при:

- различных опухолях хиазмально-селлярной области (макро- и микроаденомы гипофиза, краниофарингиомы и пр.);
- операциях и/или облучении гипоталамо-гипофизарной области;
- ишемическом или геморрагическом некрозе гипофиза;
- инфильтративных заболеваниях гипоталамо-гипофизарной области.

Бессимптомный тиреоидит, а также амиодарониндуцированная тиреопатия могут нару-

шать функциональное состояние щитовидной железы, приводя чаще всего к транзиторному гипотиреозу. Причиной транзиторного гипотиреоза может быть и подострый тиреоидит. Он возникает вследствие деструктивного процесса в щитовидной железе, обусловленного вирусной инфекцией. Однако у 10% больных гипотиреоз в исходе этого заболевания может быть стойким.

Транзиторный гипотиреоз может развиваться у больных хроническими воспалительными заболеваниями или онкологических пациентов, получающих цитокины: интерферон- α и ИЛ-2. В качестве казуистических случаев транзиторный гипотиреоз описан на фоне аутоиммунного тиреоидита, чаще в клинической практике подобное течение заболевания встречается у детей и подростков. Это может быть следствием исчезновения блокирующих антител к рецептору ТТГ. Транзиторным может быть также и врожденный гипотиреоз. Причины его различны — внутриутробные инфекции, трансплacentарный перенос антител к тиреоглобулину и ТПО, прием матерью тиреостатических препаратов, недоношенность детей.

Патогенез первичного гипотиреоза обусловлен уменьшением массы железистой ткани щитовидной железы и/или торможением синтеза тиреоидных гормонов. При вторичном гипотиреозе в результате уменьшения секреции ТТГ, а при третичном — ТРГ нарушается не только синтез, но и поступление тиреоидных гормонов из щитовидной железы в кровь.

В патогенезе послеродового тиреоидита, по-видимому, имеет значение гиперактивность иммунной системы после естественной иммуносупрессии в период беременности. Аутоиммунная агрессия приводит к обратимой Т-клеточной деструкции тиреоцитов. Деструкция тиреоцитов воспалительного характера на фоне вирусной инфекции лежит в основе сходной смены фаз функционального состояния щитовидной железы (тиреотоксикоз — гипотиреоз — эутиреоз) при подостром тиреоидите Де Кервена.

Причиной гипотиреоза при поступлении в организм йода в фармакологических дозах является нарушение нормального механиз-

ма защиты (эффект Вольфа—Чайкова) у лиц с предшествующей тиреоидной патологией, чаще с аутоиммунным тиреоидитом. Дефект органификации, диагностируемый по положительному тесту с перхлоратом калия, может указывать на подобный риск. Обсуждается также возможность прогрессирования аутоиммунной деструкции тиреоцитов у больных аутоиммунным тиреоидитом под влиянием избытка йода. Отмена препаратов йода в подавляющем большинстве случаев восстанавливает функцию щитовидной железы.

Дефицит гормонов щитовидной железы приводит к нарушению всех видов обмена: белкового (снижение синтеза и распада белка), углеводного (склонность к гипогликемии), липидного (увеличение в крови содержания α - и β -липопротеидов и особенно холестерина), водно-солевого (задержка воды и хлорида натрия в тканях). Универсальным признаком, который проявляется при тяжелом гипотиреозе, служит муцинозный отек (микседема), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. Накопление гликозаминогликанов — продуктов белкового распада (производных протеина, глюкокуроновой и хондроитинсерной кислот), обладающих повышенной гидрофильностью, вызывает накопление внесосудистой жидкости и натрия. В патогенезе задержки натрия определенную роль отводят избытку вазопрессина и дефициту натрийуретического гормона. Другие авторы связывают развитие отека тканей при гипотиреозе с лимфостазом, вследствие чего возникает генерализованная лимфoдема. Из-за снижения сократительной способности лимфатических сосудов сывороточный альбумин накапливается вне кровеносных сосудов. При замедлении скорости тока лимфы, особенно в коже, в лимфатических полостях образуется экссудат.

Резкое снижение окислительных процессов и синтеза белка служат причинами задержки роста и умственного развития у детей вплоть до гипотиреоидного нанизма и кретинизма.

Патологическая анатомия. При первичном гипотиреозе воспалительного генеза (тиреоидит) отмечаются разрастание соединительной и уменьшение паренхиматозной ткани. Пато-

морфологические изменения в щитовидной железе вследствие лечения ^{131}I или рентгенотерапии характеризуются разрушением ее ткани, явлениями атрофии и фиброза.

При вторичном гипотиреозе отмечают атрофию паренхимы органа, замещение ткани железы жировой тканью. Конфигурация фолликулов неправильная, диаметр их уменьшен. Коллоид плотный, почти не вакуолизирован.

При врожденном гипотиреозе констатируют недоразвитие или отсутствие ткани щитовидной железы. Морфологические изменения в щитовидной железе вследствие генетических дефектов в биосинтезе тиреоидных гормонов выражаются в развитии гиперплазии и гипертрофии ее ткани.

Классификация. Единой классификации гипотиреоза нет. Патогенетически гипотиреоз подразделяют на первичный, вторичный, третичный и тканевой (транспортный, периферический). По степени тяжести синдром гипотиреоза можно разделить на субклинический, манифестный (компенсированный или декомпенсированный) и осложненный (полисерозит, сердечная недостаточность, вторичная аденома гипофиза, кретинизм, микседематозная кома). Наиболее часто используется классификация, представленная ниже.

Первичный гипотиреоз

- *Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз):*
 - аплазия;
 - гипоплазия.
- *Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы:*
 - послеоперационный гипотиреоз;
 - пострadiационный гипотиреоз;
 - гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит);
 - гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ;
 - гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы.
- *Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:*

- эндемический зоб с гипотиреозом;
- спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов ЩЖ на различных биосинтетических уровнях);
- медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других препаратов);
- зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления пищи, содержащей зобогенные вещества.

Гипотиреоз центрального генеза

- Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ (или вторичный).
- Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ-релизинг фактора (или третичный).

Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов

- Периферический гипотиреоз:
 - генерализованная резистентность к гормонам щитовидной железы;
 - частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам;
 - инактивация циркулирующих T_3 и T_4 или ТТГ.

По степени тяжести первичного гипотиреоза

- Субклинический (ТТГ повышен, но T_4 нормальный).
- Манифестный (ТТГ повышен, понижен T_4 , есть клинические проявления гипотиреоза):
 - компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы);
 - декомпенсированный.
- Тяжелый гипотиреоз (осложненный).

Клиническая картина. Заболевание обычно развивается постепенно. Жалобы на вялость, сонливость днем и нарушение ночного сна, апатию, медлительность, зябкость, отечность лица и конечностей, снижение слуха, затруднение носового дыхания, прибавку массы тела при отсутствии повышенного аппетита, выпадение волос, сухость кожи, боли в мышцах, снижение памяти, запоры, ослабление или исчезновение полового влечения (либидо), снижение потенции вплоть до импотенции (у мужчин), нарушение менструального цикла, бесплодие у женщин.

Общий осмотр. Лицо больного желтовато-бледное, заплывшее, старообразное, с очень бедной мимикой. Глазные щели узкие, блеск глаз отсутствует. Мешкообразная отечность верхних и нижних век, отечность губ, щек. В ряде случаев отмечается отечность в надключичной области, на тыльной поверхности кистей и стоп, стенки живота, мошонки. В отличие от других заболеваний, при гипотиреозе после надавливания на отечных тканях не остается ямки. Изменения кожи бывают чаще при манифестном гипотиреозе. Кожа толстая, грубая, холодная на ощупь, сухая, шелушащаяся, бледная, с желтоватым оттенком, что обусловлено замедлением периферического кровотока, нередко анемией и специфическим отеком кожи, а также гиперкаротинемией вследствие замедления превращения каротина в витамин А, иногда гиперкератоз, особенно выраженный на локтях, коленях и стопах (рис. 3.16, см. вклейку). Зябкость больных обусловлена низким основным обменом, нарушением терморегуляции с преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией. Температура тела понижается. Грубые трофические расстройства возникают также в придатках кожи. Волосы ломкие, сухие, усиленно выпадают, иногда гнездная плешивость и алопеция (чаще сочетается с АИТ) (рис. 3.17, см. вклейку). Характерно выпадение волос латеральной части бровей (симптом Хертохе). Ногти ломкие, истерченные, тусклые.

Щитовидная железа при пальпации может не определяться (при аплазии, атрофии, атрофической форме аутоиммунного тиреоидита, после лечения ^{131}I). В других случаях (наследственные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, йодная недостаточность, гипертрофическая форма АИТ) при пальпации отмечают зоб различных размеров и строения (диффузный, диффузно-узловой).

Сердечно-сосудистая система. Обычно наблюдается брадикардия (частота пульса 60 уд./мин и реже), однако при недостаточности кровообращения, анемии различного генеза возникает тахикардия. Происходит ослабление сократительной способности миокарда, что обусловлено дефицитом тиреоидных гормо-

нов, оказывающих непосредственное влияние на функцию сердца. Наблюдается уменьшение минутного и систолического объема крови, количество циркулирующей крови и скорости кровотока. Границы сердца расширены, чаще равномерно, что обусловлено атонией миокарда и интерстициальным отеком сердечной мышцы. Нередко в полости перикарда накапливается муцинозная жидкость. Однако в связи с ее медленным накоплением тампонада сердца наблюдается очень редко. Накопление муцинозной жидкости в полости перикарда может быть в сочетании с гидротораксом, асцитом (гипотиреоидный полисерозит), который может затуманивать другие симптомы гипотиреоза. Тоны сердца глухие. При аускультации нередко выслушивается функциональный систолический шум у верхушки. Артериальное давление снижено за счет систолического давления. Диастолическое давление может быть нормальным, или даже повышенным. Обычно отмечается низкое пульсовое давление. Нередко выявляют артериальную гипертензию, которая может снижаться под влиянием тиреоидной терапии. Ухудшение обмена веществ в миокарде при гипотиреозе может быть причиной развития метаболической стенокардии. Характерно повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови. Сочетание болей в сердце с повышением содержания креатинфосфокиназы может приводить к ошибочной диагностике инфаркта миокарда.

На ЭКГ (рис. 3.18): синусовая брадикардия, низкий вольтаж зубцов, слабовыраженные зубцы P и T , удлинение интервала $R-R$, снижение интервала $S-T$ ниже изоэлектрической линии, удлинение интервала $P-Q$, двухфазный или отрицательный зубец T . Эти изменения происходят в результате миокардиодистрофии и гидроперикарда. При гипотиреозе, особенно у больных среднего и пожилого возраста, нередко отмечают выраженный атеросклероз с развитием ишемической болезни сердца.

Органы дыхания. Существенных нарушений функций органов дыхания нет. Отмечают изменение голоса (отечность голосовых связок гор-

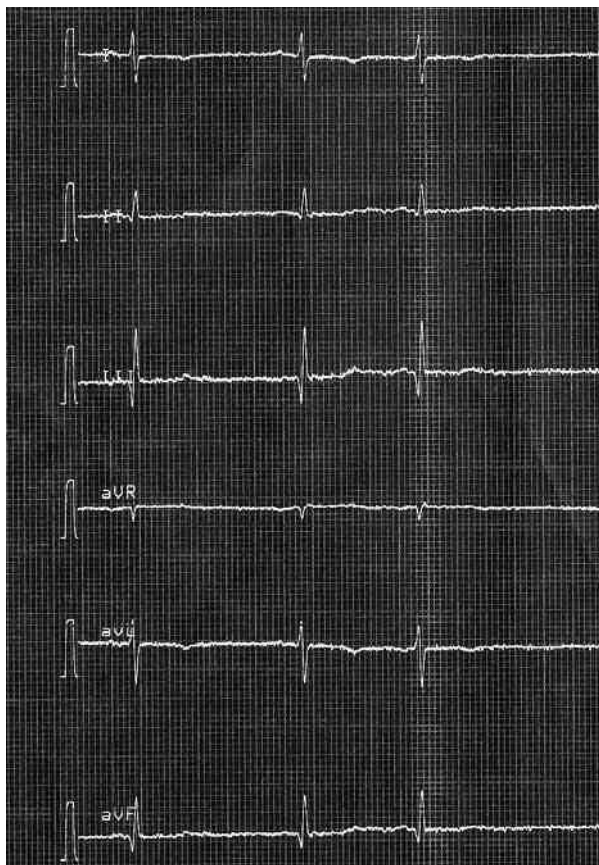


Рис. 3.18. ЭКГ больного с гипотиреозом. Брадикардия

тани) и одновременно отечность языка и губ, вследствие чего речь становится невнятной. Затруднение носового дыхания (набухание слизистой оболочки носа). Вследствие микседематозной инфильтрации слизистых и нарушения хемочувствительности дыхательного центра во время сна может развиваться синдром апноэ. Микседематозное поражение дыхательной мускулатуры с уменьшением дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляцией является одной из причин накопления CO_2 , ведущего к микседематозной коме. При манифестном гипотиреозе речь обычно медленная, с длительными паузами между словами. Для пациентов с гипотиреозом характерна гиповентиляция, уменьшение дыхательного объема легких и гиперкапния. Больные становятся более склонными к развитию бронхита и пневмонии. Это связывают с изменением функции органов

дыхания и пониженной сопротивляемостью организма к инфекциям. Бронхиты, пневмонии развиваются вяло, имеют затяжное течение. Температурная реакция может отсутствовать.

Желудочно-кишечный тракт. Отмечают снижение аппетита, что связывают с гипо- или ахлоргидрией вследствие атрофии слизистой оболочки желудка. Наблюдают тошноту, вплоть до рвоты, упорные запоры, сопровождающиеся метеоризмом, что связывают с ослаблением двигательной функции кишечника. В результате снижения мышечного тонуса ЖКТ, ослабления его двигательной функции возникает растяжение желудка и кишечника. Может развиваться мегаколон, а в ряде случаев паралитическая кишечная непроходимость. В результате отека язык утолщен, пастозный, со следами от зубов на его боковых поверхностях, не помещается во рту. Нередко наблюдается пародонтоз и повышенная склонность к кариесу. В печени изменения от очень незначительных до гепатомегалии. В результате снижения мышечного тонуса желчных путей возникает застой желчи в желчном пузыре, что способствует камнеобразованию.

Почки. Уменьшается выделение мочи, что связывают с низкой периферической гемодинамикой и повышением в крови уровня АДГ. Скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока снижается. Иногда отмечается небольшая протеинурия. Вследствие атонии мочевыводящих путей наблюдается склонность к развитию инфекции.

Нервно-мышечная система и психика. Изменения ЦНС наиболее постоянны. Отмечаются вялость, апатия, сонливость, снижение интеллекта, нарастающие по мере прогрессирования заболевания. Иногда при тяжелом, длительно существующем гипотиреозе возможно значительное нарушение психики вплоть до психоза (мания преследования, острое и хроническое маниакальное состояние, депрессивное состояние, галлюцинации). Наблюдаются типичные пароксизмы панических атак с периодически возникающими приступами тахикардии. В ряде случаев бывают головная боль, головокружение, которые связывают с отеком ткани мозга.

Вследствие отечности среднего уха и слуховой (евстахиевой) трубы ухудшается слух.

У больных гипотиреозом обычно поражается и периферическая нервная система. Могут возникать сильные боли в верхних и нижних конечностях, парестезии, судороги, шаткость походки, а также тяжелые полиневритические, псевдотабетические или фуникулярные нарушения. На ЭЭГ — низкий вольтгаж, замедление или отсутствие α -ритма, увеличение α -активности.

При гипотиреозе часто наблюдают двигательные расстройства, которые проявляются в основном замедлением всех компонентов произвольных и рефлекторных движений. Происходит удлинение времени сокращения и расслабления мышц, а также задержка рефлекторных сокращений. В результате движения замедлены. Может развиваться дизартрия, обусловленная нарушением функции лицевых мышц. Происходит замедление сухожильных рефлексов (продолжительность сухожильного рефлекса больше 350 мс при норме 270 ± 30 мс) вследствие удлинения фазы релаксации. Возникает слабость (в основном в мышцах проксимальных отделов рук и ног). Часто наблюдаются болезненные судороги и тянущие боли в мышцах. Двигательные расстройства зависят от степени выраженности гипотиреоза. Данные рефлексологии могут быть использованы в качестве дополнительного теста при диагностике гипотиреоза и оценки эффективности его лечения тиреоидными гормонами.

Генерализованные гипертрофии мышц бывают, как правило, врожденными и наблюдаются при врожденной микседеме в форме микседематозного атлетизма — синдром Хоффмана (синдром Дебре—Семилайна; описан немецким неврологом J. Hoffmann (1857–1919), французскими педиатрами R. Debre (1882–1978) и G. Semelaigne (1892–после 1934); син.: гипотиреоз с мышечной гипертрофией) — гипертрофическая форма миопатии при гипотиреозе у детей. У больных отмечается увеличение мышечной массы без нарастания мышечной силы. Характерны миалгии, замедленность движений и медленная релаксация, усугубляющаяся на холоде; при повторении движений

мышцы сокращаются еще больше, поэтому больной, начав ходьбу, вынужден остановиться из-за нарастающей слабости. Увеличение объема мышц конечностей вызвано замедленным их расслаблением. Ультразвуковое исследование показывает существенное уменьшение объема щитовидной железы; при радиоизотопном сканировании выявляют резкое снижение поглощения радиоактивного йода и синтеза тиреоидных гормонов; в ряде случаев повышена активность креатинфосфокиназы. Тип наследования не установлен. В настоящее время развитие подобной клинической картины является казуистикой, так как повсеместно на территории Российской Федерации введен неонатальный скрининг по уровню ТТГ на врожденный гипотиреоз, который проводится на 5-е сутки от рождения.

Следует отметить, что между клиническими признаками гипотиреоза и степенью выраженности мышечной патологии параллелизма нет. На электромиограмме больных гипотиреоидной миопатией находят изменения, характерные для первичного мышечного дефекта: снижение длительности и увеличение числа полифазных потенциалов действия.

Морфологические изменения мышечной ткани (участки истинной гипертрофии и атрофии мышечных волокон и др.) и периферических нервных волокон связывают с метаболическими и ферментными нарушениями на фоне дефицита тиреоидных гормонов. Эти изменения носят обратимый характер и могут полностью исчезнуть после своевременного лечения тиреоидными препаратами.

Эндокринная система. При гипотиреозе часто страдает функция половых желез, что обусловлено нарушением пиковой секреции ФСГ, ЛГ и/или гиперпролактинемией. У больных обоего пола отмечаются также ослабление или снижение либидо, выпадение волос на лобке, под мышками. У мужчин возможны снижение потенции вплоть до импотенции, расстройство сперматогенеза, у женщин — первичная или вторичная аменорея, менометроррагии. Нередко, особенно при тяжелой форме гипотиреоза, бывают выкидыши и мертворождения, наступает бесплодие.

При длительной декомпенсации первичного гипотиреоза на МРТ-снимках головного мозга могут визуализироваться даже опухоли гипофиза (за счет гиперплазии тиреотрофов), которые подвергаются обратному развитию после компенсации гипотиреоза. Вследствие недостатка тиреоидных гормонов происходит усиление секреции ТРГ. Последний обладает способностью стимулировать синтез и секрецию пролактина. Симптоматическая гиперпролактинемия, обусловленная первичным гипотиреозом, проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Сочетание первичного гипотиреоза, галактореи и аменореи носит название синдрома Ван Вика—Росса—Хеннеса.

Особенности клинического течения центрального гипотиреоза. Заболевание обычно протекает без ожирения, иногда больные истощены. Менее выражены отеки, дерматиты, не характерны недостаточность кровообращения, гипотиреоидный полисерозит, анемический синдром.

Достаточно часто центральный гипотиреоз сочетается с недостаточностью других тропных функций аденогипофиза, т.е. встречается при гипопитуитаризме. В этой ситуации особенные усилия необходимо направить на исключение наличия надпочечниковой недостаточности.

Субклинический гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз обычно асимптоматичен, однако у 25–50% пациентов наблюдаются умеренные, но характерные для гипотиреоза клинические признаки. В подавляющем большинстве случаев симптоматика оценивается ретроспективно, после обнаружения специфичных для субклинического гипотиреоза лабораторных изменений.

Критерием субклинического гипотиреоза является умеренное повышение уровня ТТГ (от 4,01 мЕД/л и выше, при референсных значениях 0,4–4,0 мЕД/л) при нормальных уровнях свободных T_4 и T_3 . Известно, что между уровнем ТТГ и свободным T_4 имеется логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного T_4 трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ.

Транзиторный гипотиреоз. При послеродовом, бессимптомном и подостром тиреоидите характерна смена фаз функционального состояния щитовидной железы: манифестация заболеваний нередко сопровождается клиникой деструктивного тиреотоксикоза, за которым следуют симптомы гипотиреоза. В большинстве случаев через 6–8 мес. восстанавливается эутиреоз. Классическая последовательность фаз не является обязательной: иногда может проявиться только синдром тиреотоксикоза, либо сразу манифестировать гипотиреоз. Транзиторность гипотиреоза может быть диагностирована при динамическом наблюдении за пациентом: спонтанная нормализация функциональных показателей щитовидной железы, а также снижение потребности в тиреоидных гормонах подтверждают диагноз.

Периферический гипотиреоз. В подавляющем большинстве случаев клинически у больных эутиреоз, но возможна и типичная клиническая картина гипотиреоза. Вместе с тем на фоне эутиреоза в крови повышен уровень ТТГ, T_4 и T_3 .

Особенности клинического течения гипотиреоза у детей. Гипотиреоз у детей — одно из частых эндокринных заболеваний (рис. 3.19, см. вклейку). При врожденном гипотиреозе симптомы заболевания обычно начинают появляться при ограниченном кормлении грудью (примерно с 6-го месяца жизни). Для клинической картины характерна задержка физического, полового и умственного развития. Без заместительной терапии тиреоидными гормонами эти симптомы тем более выражены, чем раньше возник гипотиреоз.

Дети поздно начинают держать голову, сидеть, ходить. У них запаздывает прорезывание как молочных, так и постоянных зубов. Вследствие отставания в развитии лицевого скелета нередко образуется седловидный нос. Живот обычно большой, выпяченный, с пупочной грыжей, что обусловлено хроническими запорами. Как правило, наблюдается задержка роста и нарушение развития костной системы. Трубочатые кости широкие и короткие. Пропорции скелета приближаются к хондродистрофическим. Задерживается образование ядер окостенения

скелета, отмечается эпифизарный дисгенез. Последний проявляется в том, что оссификация эпифизарных хрящей начинается из многочисленных неправильных фокусов, рассеянных по всей зоне измененного хряща. Роднички закрываются поздно. Иногда большой родничок остается открытым даже в возрасте 8–10 лет. Задержка умственного развития проявляется в позднем развитии речи, бедности лексики и снижении интеллекта. Нарушения половых желез характеризуются задержкой пубертата. В настоящее время случаи поздней диагностики врожденного гипотиреоза редки благодаря повсеместно проводимому в родильных домах скрининговому исследованию уровня ТТГ.

Гипотиреоидная кома — ургентное, крайне тяжелое осложнение длительно некомпенсированного гипотиреоза, при котором летальность достигает 50–80%. Гипотиреоидная кома является осложнением любой формы гипотиреоза, однако значительно чаще встречается при первичном гипотиреозе (см. п. 3.6.2 «Гипотиреоидная кома»).

Лабораторные данные. Нередко отмечается нормо- или гипохромная анемия, обусловленная снижением продукции эритропоэтина. Развитие гипохромной (железодефицитной) анемии связывают также с ахлоргидрией, снижением всасывания в кишечнике железа. Реже встречается гиперхромная анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Гипотиреоз на фоне хронического АИТ может сочетаться с другим аутоиммунным заболеванием — пернициозной анемией. В ряде случаев наблюдаются относительный лимфоцитоз, эозинофилия, иногда моноцитоз. Часто отмечается повышение СОЭ.

Имеется склонность к гиперкоагуляции, что обусловлено повышением толерантности плазмы к гепарину и увеличением концентрации свободного фибриногена. С другой стороны, характерные для гипотиреоза нарушения тромбоцитарного ростка ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением уровня в плазме факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость. Обычно выявляются ги-

перхолестеринемия как результат торможения распада холестерина и выделения его с желчью, повышение концентрации КФК (наиболее постоянный показатель мышечной патологии), АСТ и ЛДГ. Нередко в крови увеличено содержание триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижен уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что создает предпосылки к развитию и прогрессированию атеросклероза. Вместе с тем при гипотиреозе в отличие от больных атеросклерозом уровень ЛПНП может быть нормальным. Отсутствие дисбаланса между потребностью в кислороде и его доставкой объясняет относительную редкость у этих больных инфаркта миокарда.

Часто обнаруживаются гипоальбуминемия и гиперглобулинемия (за счет β- и α₂-глобулинов, а при гипотиреозе аутоиммунного генеза также и за счет γ-глобулинов). Эти изменения возникают в результате снижения интенсивности белкового обмена.

Для диагностики гипотиреоза определяют в основном содержание в крови ТТГ и свободного Т₄. При первичном гипотиреозе в крови повышено содержание ТТГ, понижено содержание свободного Т₄. Определение уровня общего Т₄ (связанный с белками + свободный, биологически активный гормон) имеет значительно меньшее диагностическое значение. Это связано с тем, что на уровне общего Т₄ также будут отражаться любые колебания уровня связывающих активность белков-транспортеров. Определение уровня Т₃ также не является целесообразным в диагностике гипотиреоза. Концентрация в крови Т₃ может быть нормальной или сниженной в меньшей степени, чем уровень Т₄, что, вероятно, объясняется компенсаторной реакцией организма (компенсаторная гиперсекреция ТТГ) для поддержания эутиреоидного состояния, в связи с чем увеличивается периферическое дейодирование Т₄ с образованием более активного Т₃. При первичном гипотиреозе, обусловленном АИТ, в крови отмечается высокий титр аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе щитовидной железы. При первичном гипотиреозе, включая и субклинический, может быть умеренная гиперпролакти-

немия. При вторичном (гипофизарном) гипотиреозе наблюдаются низкий базальный уровень ТТГ в крови и сниженный уровень свободного T_4 , однако у некоторых больных уровень ТТГ в крови либо находится в пределах нормы, либо даже несколько повышен.

Проба с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ). Проба используется для дифференциальной диагностики первичного, вторичного (гипофизарного) и третичного (гипоталамического) гипотиреоза. Содержание ТТГ в крови определяют исходно, а также через 30 мин после внутривенного введения 200 мкг ТРГ. У здоровых людей максимальное повышение показателя ТТГ (почти в 2 раза) по сравнению с исходным отмечается обычно на 30-й минуте. При первичном гипотиреозе наблюдаются высокий базальный уровень ТТГ в крови и гиперергическая реакция передней доли гипофиза на ТРГ (поднимается выше 25 мМЕ/л). При вторичном гипотиреозе после введения ТРГ уровень ТТГ в крови не изменяется. Отсутствие реакции передней доли гипофиза на стимуляцию ТРГ свидетельствует о нарушении ее секреторной способности. Для третичного (гипоталамического) гипотиреоза характерны низкий базальный уровень ТТГ в крови и нормальная реакция гипофиза на ТРГ.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз гипотиреоза устанавливают на основании характерной клинической картины, определении в крови уровня ТТГ и св. T_4 высокочувствительными методами гормонального анализа. Помимо диагностики самого первичного гипотиреоза, нужно установить и причину, вызвавшую его развитие.

Вторичный гипотиреоз в рамках гипофизарной недостаточности необходимо дифференцировать от аутоиммунных полигландулярных синдромов, при которых также имеется недостаточность сразу нескольких эндокринных желез (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады). Наиболее часто встречается аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, для которого характерно сочетание АИТ с надпочечниковой недостаточностью (синдром Шмидта) и/или сахарным диабетом 1-го типа (синдром Карпентера). Дифференциальный

диагноз в этом случае основывается на определении уровня тропных гормонов гипофиза.

Определенные трудности возникают при диагностике гипотиреоза у пожилых людей, когда в клинической картине заболевания преобладают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием гидроперикарда, плеврогидроперикарда или асцита, которые нередко расцениваются как проявление сердечной недостаточности. Преобладание в клинической картине гипотиреоза мышечной слабости, судорог, парестезий, гипертрофии скелетных мышц нередко рассматривают как симптомы миопатии неясного генеза. Женщины с нарушением функции половых желез при гипотиреозе становятся пациентами гинекологов, а больные с нарушением в психической сфере (депрессия, эмоциональная лабильность, явления параноидного психоза) — психиатров. Изменения внешности, укрупнение черт лица из-за отечности, вызванные гипотиреозом, особенно в сочетании с увеличением турецкого седла, иногда дают повод для дифференциальной диагностики с акромегалией.

Первичный гипотиреоз дифференцируют от вторичного. Кроме различий в уровне ТТГ, для первичного гипотиреоза на фоне АИТ, в отличие от вторичного, характерен высокий титр аутоантител в крови к тиреоглобулину и/или ТПО.

Лечение. Цель фармакотерапии гипотиреоза — полная нормализация состояния: исчезновение клинических симптомов заболевания и стойкое сохранение уровня ТТГ в пределах границ референсных значений (0,4–4,0 мЕД/л) (рис. 3.20, 3.21). Заместительная терапия при первичном гипотиреозе проводится, как правило, пожизненно. У больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний тироксин назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг. При ожирении расчет следует делать на «идеальную» массу тела. Всю суточную дозу препарата можно принимать однократно, желательно утром натощак. Потребность в тироксине у новорожденных и детей вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов заметно больше — 10–15 мкг/кг.

При лечении больных гипотиреозом с кардиальной патологией и пациентов старше



Рис. 3.20. На фотографии больной, пребывающий в состоянии тяжелого гипотиреоза. Гнездная алопеция, рост волос в дистальной части бровей сохранен



Рис. 3.21. Тот же больной на фоне заместительной терапии. Улучшение внешнего вида, восстановился рост волос

55 лет, которые могут иметь нераспознанное сердечно-сосудистое заболевание, следует проявлять большую осторожность. У этой группы наиболее вероятны побочные эффекты. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают ЧСС и повышают сократительную способность миокарда. При этом повышается потребность мышцы сердца в кислороде, что может ухудшить ее кровоснабжение. В этом случае ориентировочный расчет суточной дозы тироксина 0,9 мкг/кг (при ожирении принимается в расчет «идеальная» масса тела). В табл. 3.13 суммированы подходы к начальному этапу заместительной терапии тироксином. Шесть основных и 3 дополнительных дозы эутирокса (88, 112

и 137 мкг) позволяют максимально персонализировать заместительную терапию у пациентов различных возрастных групп. Особое внимание следует уделять компенсации гипотиреоза во время беременности. В этот период потребность в тироксине в среднем возрастает на 45%, что требует адекватной коррекции дозы препарата. Сразу после родов дозу уменьшают.

Принимая во внимание высокую чувствительность мозга новорожденного к недостаточности тиреоидных гормонов, приводящей к необратимому снижению интеллекта, необходимо приложить все возможные усилия для того, чтобы начать лечение тироксином с первых дней жизни.

Таблица 3.13

Начальный этап заместительной терапии при гипотиреозе

Категория больных		Терапия
Больные без кардиальной патологии моложе 55 лет		Дозу тироксина назначают из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг «идеальной» массы тела Ориентировочная начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут, мужчины — 100–150 мкг/сут
Больные с кардиальной патологией или старше 55 лет		Дозу тироксина назначают из расчета 0,9 мкг на 1 кг «идеальной» массы тела Начальная доза 12,5–25 мкг/сут Увеличивать по 25 мкг с интервалом 2 мес. до нормализации уровня ТТГ в крови При появлении или ухудшении кардиальных симптомов провести коррекцию кардиальной терапии
Дети	0–6 месяцев	10–15 мкг/кг массы тела
	6–12 месяцев	6–8 мкг/кг массы тела
	1–5 лет	5–6 мкг/кг массы тела
	6–12 лет	4–5 мкг/кг массы тела
	13–18 лет	2–3 мкг/кг массы тела
Беременные		Доза тироксина из расчета 2,2 мкг/кг

В подавляющем большинстве случаев монотерапия левотироксином оказывается эффективной.

В последнее время вновь возрастает интерес к использованию комбинированных препаратов при гипотиреозе, предпосылкой чему явились некоторые клинические и экспериментальные исследования. Так, у тиреоидэктомированных крыс достижение нормального уровня ТТГ, а также поддержание нормальных уровней T_4 и T_3 в сыворотке и в периферических тканях достигалось только при назначении комбинированной терапии T_4 и T_3 . В случаях монотерапии T_4 нормализация тканевого содержания T_3 достигалась лишь при назначении супрафизиологических доз препарата. При оценке лечения больных гипотиреозом по данным некоторых исследований комбинация T_4 с физиологическими дозами T_3 приводила к значимому улучшению общего тонуса и нейрофизиологических функций по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию T_4 . Если в дальнейшем преимущества комбинированной терапии будут доказаны, актуальным станет создание комбинированных препаратов с соотношением T_4 и T_3 около 10:1 и относительно замедленным высвобождением T_3 -компонента, что предотвратит неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В настоящее время

основное показание для применения комбинированной терапии (трийодтиронин в сочетании с тироксином) — нарушение периферической конверсии T_4 в T_3 . В этом случае может быть показано использование комбинированных препаратов, таких как тиреоксид (T_4 70 мкг, T_3 10 мкг, калия йодид 150 мкг), тиреотом (T_4 40 мкг, T_3 10 мкг).

Заместительная терапия при центральном гипотиреозе также проводится левотироксином по изложенным выше правилам. Контроль эффективности лечения следует проводить, основываясь на уровне свободного тироксина в крови.

При сочетании гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью следует в первую очередь назначать заместительную терапию глюкокортикоидами, а только затем — левотироксином натрия.

Подходы к лечению субклинического гипотиреоза дискуссионны. Одни авторы считают оправданным назначение левотироксина во всех случаях субклинического гипотиреоза, другие придерживаются мнения о назначении левотироксина только при уровне ТТГ > 10 мЕД/л. По мнению большинства, наиболее оправданным является назначение левотироксина в случаях стойкого характера изменений уровня ТТГ. Обычно рекомендуют провести повторное

гормональное исследование через 3–6 мес. после впервые обнаруженных лабораторных признаков субклинического гипотиреоза. Заместительная терапия левотироксином назначается при уровне ТТГ > 10 мЕД/л или как минимум двукратном выявлении уровня ТТГ в пределах между 5 и 10 мЕД/л. Критерием эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови. Обычно для этого требуется назначение левотироксина в дозе до 1 мкг/кг массы тела.

Если любое повышение уровня ТТГ впервые зафиксировано во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно. В конце 2011 г. вышли новые рекомендации АТА по скринингу на гипотиреоз в I триместре беременности, представленные на рис. 3.22.

У лиц с повышенным уровнем ТТГ и наличием антител к ТПО заметно возрастает риск развития манифестного гипотиреоза. В возрасте старше 65 лет гипотиреоз развивается у 80% больных этой группы в течение 4 лет наблюде-

ния. В связи с этим многие авторы рекомендуют при наличии двух факторов риска (повышение уровня антител к ТПО и уровня ТТГ) назначать левотироксин вне зависимости от степени повышения ТТГ сверх нормативных показателей.

При проявлениях транзиторного гипотиреоза рекомендован левотироксин в дозе 50–100 мкг/сут с попыткой отмены через 3–6 мес. В случае транзиторного гипотиреоза повторного повышения ТТГ не произойдет. Гипотиреоз, сохраняющийся на фоне терапии больше 6 мес., скорее всего, является перманентным. У 20–30% женщин через 5 лет после перенесенного послеродового тиреоидита диагностируется стойкий гипотиреоз. При амиодарониндуцированном гипотиреозе после отмены амиодарона эутиреоз обычно восстанавливается, но на это могут понадобиться месяцы в связи с длительным периодом полувыведения препарата. В случае необходимости лечение амиодароном может быть продолжено, однако пациентам необходимо назначать левотироксин. Рекомендуется начинать заместительную терапию левоти-

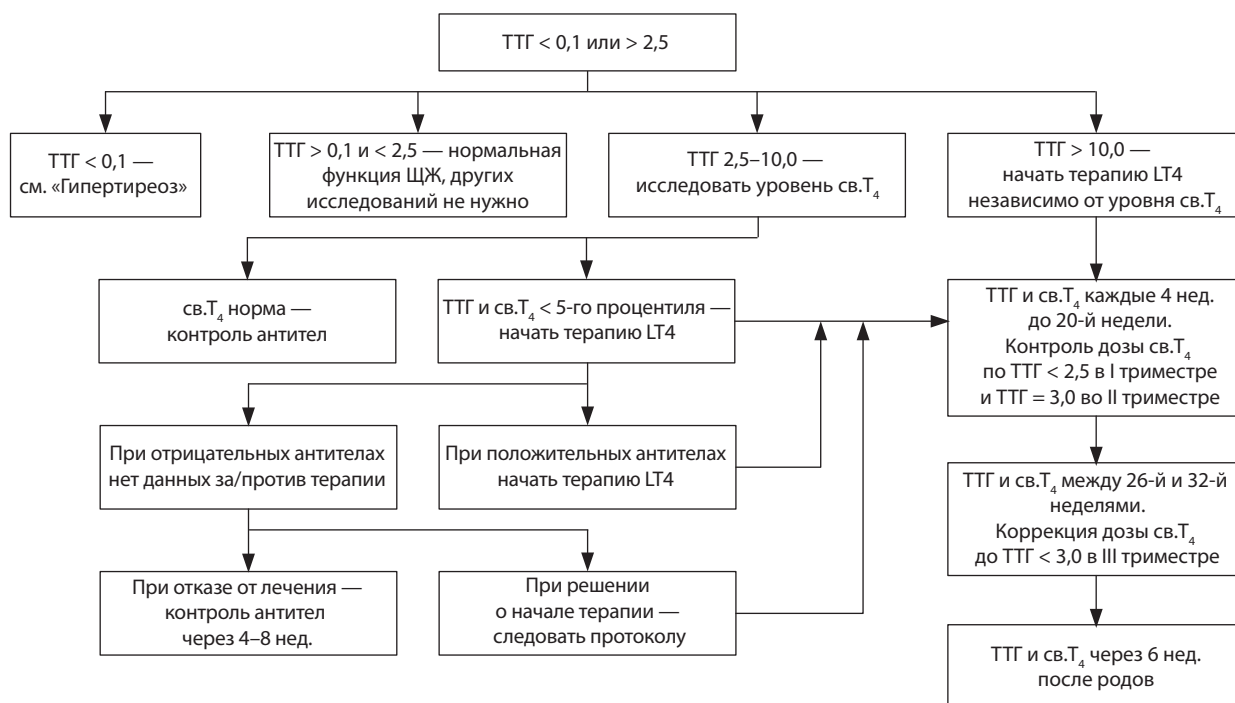


Рис. 3.22. Скрининг на гипотиреоз в I триместре беременности

роксином с минимальной дозы 25 мкг/сут с постепенным повышением ее до эффективной под контролем уровня ТТГ. Необходимо помнить, что компенсация гипотиреоза может потребовать более высокой дозы левотироксина, поскольку амиодарон нарушает периферическую конверсию T_4 в более активный T_3 .

Несмотря на то что в настоящее время общепринятой является позиция, в соответствии с которой назначение тиреоидных гормонов при синдроме эутиреоидной патологии не показано, эти проблемы продолжают обсуждаться. Спор касается определенных групп больных, в частности больных психиатрическими заболеваниями или больных хронической сердечной недостаточностью, у которых на фоне внутривенного введения T_3 происходило улучшение показателей сердечного выброса и снижение периферической сосудистой резистентности.

Оценка эффективности лечения синдрома гипотиреоза. Оценка эффективности лечения производится посредством контроля уровня ТТГ, который должен находиться в диапазоне от 0,4 до 4,0 мЕД/л. В последнее время появились сообщения, что наиболее оптимальным является диапазон ТТГ от 0,5 до 1,5 мЕД/л, к которому относятся показатели ТТГ у большинства здоровых людей. После назначения полной заместительной дозы оценка адекватности терапии осуществляется через 2–3 мес. При нормальных показателях ТТГ повторный контроль рекомендуется провести через 4–6 мес., поскольку после достижения эутиреоидного состояния клиренс левотироксина может возрасти, что потребует увеличения его дозы. В дальнейшем оценка адекватности терапии проводится ежегодно. При субклиническом гипотиреозе, как в случае назначения заместительной терапии, так и без нее, ежегодный контроль уровня ТТГ является необходимым.

Ошибки и необоснованные назначения.

Поздняя диагностика гипотиреоза и неадекватная терапия чревата серьезными осложнениями. Недостаточность дозы левотироксина приводит к увеличению риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца за счет дислипидемии, нарушения репродуктивной функции у молодых женщин, депрессии.

Передозировка левотироксина, приводя к развитию субклинического тиреотоксикоза, опасна в основном двумя осложнениями — это миокардиодистрофия с развитием мерцательной аритмии и синдром остеопении. В любом случае рекомендовано изменять дозу левотироксина на 25 мкг в ту или иную сторону в зависимости от ситуации до оптимизации уровня ТТГ.

Примером необоснованного назначения левотироксина может быть так называемый синдром Уилсона — наличие клинических признаков гипотиреоза при нормальных лабораторных показателях функции щитовидной железы. Подобный подход вряд ли оправдан. Симптомы гипотиреоза неспецифичны и нередко могут быть следствием других причин, в частности снижения деятельности половых желез у женщин климактерического периода. У подавляющего большинства пациентов в этом случае терапия левотироксином не дает эффекта, а иногда встречающееся улучшение состояния является кратковременным и объясняется эффектом плацебо.

Прогноз. В неосложненных случаях при правильной заместительной терапии тиреоидными гормонами прогноз у взрослых благоприятен в отношении как жизни, так и трудоспособности. При осложнениях прогноз определяется их характером и тяжестью.

Прогноз при гипотиреозе у детей зависит главным образом от своевременности диагностики и лечения. При поздно начатом лечении тиреоидными препаратами (позднее первого года жизни) прогноз в отношении психического развития неблагоприятен. При гипотиреоидной коме прогноз часто неблагоприятный. Причиной летального исхода обычно является сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Литература

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство. — М.: Медицина, 2007. — С. 542–577.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47. — № 4. — С. 7–13.

- Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 20–73.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 192–213.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1075 с.
- Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста (методическое пособие для врачей). — М., 2003. — 22 с.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М.: РКИ Северопресс, 2002. — 216 с.
- Braverman L.E. Diseases of the Thyroid / N.J. Totowa. — 2nd ed. — Humana Press, 2003. — 396 p.
- Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. — 2011. — Vol. 21 (10). — P. 1081–1125.
- Le Beau S.O., Mandel S.J. Thyroid disorders during pregnancy // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 35. — P. 117–136.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. — 2004. — Vol. 63. — P. 793–803.
- Toft A. Thyroid hormone treatment, how and when? // Thyroid international. — 2001. — Vol. 4. — P. 16–18.
- Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 4 (12). — P. 683–694.

3.6. Неотложные состояния при заболеваниях щитовидной железы (В.В. Потемкин, Е.Г. Старостина)

3.6.1. Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз — угрожающее жизни резкое усиление симптомов тиреотоксикоза. Как правило, он может развиваться при длительном течении тяжелого тиреотоксикоза и неадекватной тиреостатической терапии тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе, реже — при (много)узловом токсическом зобе, крайне редко при деструктивных тиреоидитах.

Этиология и патогенез. Факторы, провоцирующие тиреотоксический криз у больного с тиреотоксикозом, подразделяются на:

- экстратиреоидные: все состояния стресса, сопровождающиеся выбросом катехолами-

нов, — инфекции, интоксикации, травмы и операции вне щитовидной железы (в том числе малые вмешательства, например удаление зуба), недостаточная анестезия во время операции, инфаркт миокарда, инсульт, другие острые состояния, включая острые психозы; диабетический кетоацидоз, гипогликемия; сильный психоэмоциональный стресс, роды;

- тиреоидные: непосредственное воздействие на щитовидную железу — необоснованная резкая отмена тиреостатиков; механическое повреждение щитовидной железы при грубой пальпации; операция на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом без предварительного достижения эутиреоза; применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ в большой дозе или внутривенное введение йодидов без предварительного назначения тиреостатиков; прием амиодарона; некроз аденомы щитовидной железы.

Основные звенья патогенеза:

- возрастание концентрации свободных фракций T_3 и T_4 ;
- повышение чувствительности тканей к катехоламинам, обусловленное увеличением числа и аффинности катехоламиновых рецепторов при воздействии стрессовых факторов;
- возможное изменение метаболизма T_4 при тяжелой соматической патологии: торможение его дейодирования со снижением клиренса более чем на 50% и усиленное образование активных метаболитов T_4 ;
- внезапное поступление в кровь чрезвычайно больших количеств тиреоидных гормонов (бывает редко; как правило, суммарные уровни тиреоидных гормонов при кризе не превышают обычных для тиреотоксикоза).

Активация симпатической нервной системы и гиперпродукция катехоламинов при тиреотоксическом кризе ведут к ускорению катаболизма, усилению липолиза и протеолиза, гликогенолиза в печени, нарушению процессов окислительного фосфорилирования с увеличением образования тепла. Вследствие массивного распада белка нарастает азотемия, повышается уровень креатинина. Токсическое действие

катехоламинов на миокард проявляется резкой тахикардией, увеличением сердечного выброса на начальных стадиях криза и резким ослаблением сердечной деятельности впоследствии. Эффекты избытка катехоламинов и тиреоидных гормонов на ЦНС и активация симпатической нервной системы ведут к развитию острой энцефалопатии метаболического и сосудистого генеза.

Важную роль при тиреотоксическом кризе играет относительная надпочечниковая недостаточность, а при истощении функционального резерва коры надпочечников в условиях стресса — абсолютная надпочечниковая недостаточность. Нарастание надпочечниковой недостаточности сопровождается гипонатриемией и сосудистым коллапсом.

Клиническая картина. Тиреотоксический криз развивается быстро — в течение нескольких часов, или 1–3 дней после операции на щитовидной железе, или через 1–2 нед. после применения терапевтической дозы радиоактивного йода. Клиническая картина характеризуется следующими группами симптомов.

- Усиление основного обмена: лихорадка ($> 38,0$ °С, нередко — до 41 °С и выше; гипертермия может быть одной из причин смерти), чувство жара, потливость, влажность кожных покровов и повышение их температуры, гиперемия лица, дегидратация (может быть олигурия, сухость слизистых оболочек), резкая мышечная слабость, быстрая потеря массы тела на 10–20 кг.
- Сердечно-сосудистая система: тахикардия (> 130 – 200 уд./мин) или суправентрикулярная аритмия, мерцательная аритмия, одышка; в начале криза — систолическая артериальная гипертензия с высоким пульсовым давлением; впоследствии возможна гипотония вплоть до коллапса, застойная сердечная недостаточность, отек легких (особенно у пожилых или у больных с мерцательной аритмией). Острая сердечная недостаточность — причина летального исхода у 30–50% пациентов с тиреотоксическим кризом.
- Желудочно-кишечный тракт: усиление перистальтики, диарея, реже — тошнота, рвота, боли в животе; нередко легкая желтуха,

в тяжелых случаях — печеночная недостаточность.

- ЦНС: возбуждение, тремор всего тела, речевое и двигательное беспокойство, сменяющееся адинамией; амимия с широко раскрытыми глазами, редким миганием, выражением ужаса, в ряде случаев — дизартрия, дезориентация, спутанность сознания, делирий (с бредовой и галлюцинаторной симптоматикой), далее — кома. Отсутствие нарушений сознания и мышления на фоне симптомов тиреотоксикоза почти наверняка исключает диагноз тиреотоксического криза.
- Симптомы возможной надпочечниковой недостаточности: нарастание пигментации кожи, больше — в области век, кожных складок, внезапно возникшая тенденция к снижению АД после его первоначального повышения, усиление тошноты, рвоты, диареи.

В тяжелых случаях тиреотоксический криз заканчивается полиорганной недостаточностью (сердечной, надпочечниковой, печеночной, почечной).

Диагноз. Диагноз ставится на основании анамнеза (тиреотоксикоз, провоцирующие факторы) и клинической картины. Кроме того, следует обращать внимание на увеличение щитовидной железы или наличие в ней узлов, экзофтальм и другие глазные симптомы, хотя они встречаются далеко не всегда.

Экстренное определение уровня свободных T_4 и T_3 , а также ТТГ не всегда возможно. Кроме того, эти лабораторные показатели при кризе часто неотличимы от таковых у больных неосложненным тиреотоксикозом, поэтому их определение имеет значение лишь для верификации диагноза тиреотоксикоза как такового (если он не был поставлен ранее), но не диагноза тиреотоксического криза. Ожидание результатов лабораторных анализов не должно вести к отсрочке интенсивной терапии.

Другие лабораторные нарушения: гипергликемия, гипогликемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз, повышение активности печеночных трансаминаз, небольшая гипербилирубинемия и гиперкальциемия. Все они неспецифичны и не имеют прямого отношения к диагностике тиреотоксического криза.

Дифференциальный диагноз. Проводится с острой надпочечниковой недостаточностью, печеночной комой, диабетическими комами, острыми инфекциями (энцефалитом, гастроэнтеритом, тяжелой пневмонией и др.), алкогольным делирием, тепловым ударом, злокачественным нейрорепитическим синдромом, отравлением холинолитиками и симпатомиметиками, катехоламиновым кризом при феохромоцитоме, гипертоническим кризом.

Лечение. На догоспитальном этапе назначают 30–40 мг мерказолила и 40 мг пропранолола перорально, мероприятия по охлаждению пациента и купированию мерцательной аритмии, если она угрожает гемодинамике.

Лабораторный и инструментальный мониторинг в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) включает общий клинический анализ крови и мочи (число лейкоцитов и лейкоцитарная формула — не реже 2 раз в сутки); биохимический анализ крови: креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин (1 раз в сутки); электролиты — калий, натрий (1 раз в сутки, при необходимости чаще); контроль гликемии каждые 4 ч; протромбиновое время (1 раз в 1–2 сут), при необходимости другие показатели свертывания; ежечасное измерение ректальной температуры, диуреза, ЦВД; кардиомониторинг или измерение АД, частоты сердечных сокращений каждые 30 мин; пульсоксиметрию.

Лечение тиреотоксического криза имеет несколько основных направлений. Первое из них — быстрое подавление синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов. Препаратом выбора для ингибирования синтеза тиреоидных гормонов и подавления превращения T_4 в T_3 является пропилтиоурацил (пропицил), который назначают внутрь, через зонд в начальной дозе 600–1200 мг, затем по 150–250 мг каждые 4 ч или по 300 мг каждые 6 ч, максимум до 1500 мг/сут; через 24 ч дозу уменьшают до 100–200 мг каждые 8 ч. В отсутствие пропилтиоурацила используется метимазол (тиамазол, мерказолил); он подавляет синтез тиреоидных гормонов, но не влияет на конверсию T_4 в T_3 . Тиамазол/мерказолил также назначают внутрь, через желудочный зонд в измельченном виде, в начальной дозе 60 мг, затем по 30 мг каждые

6–8 ч или по 20 мг каждые 4 ч (высшая доза — 60 мг каждые 4 ч), на 2-е сутки по 10–20 мг каждые 8 ч. Если пероральное введение невозможно, тиреостатики вводят в виде ректального суппозитория, приготовленного *ex tempore* из таблеток. Введение тионамидов противопоказано при выраженном нарушении функции печени и агранулоцитозе, но не при таких явлениях аллергии в анамнезе, как легкая сыпь или крапивница.

Через 1–2 ч после первого введения тиамазола/мерказолила или пропилтиоурацила для блокады высвобождения гормонов из щитовидной железы назначают йодиды (0,1–0,3 мл раствора Люголя внутрь каждые 6 ч до 0,5 мл 8 ч или 1 г натрия йодида внутривенно на 1 л 0,9% раствора хлорида натрия 1–2 раза в сутки; некоторые авторы считают достаточным введение 100 мг йодида калия 2 раза в сутки). Введение йодидов без предварительного назначения тиреостатиков может резко усилить синтез тиреоидных гормонов и ухудшить состояние больного. Помимо йодида натрия или калия, высвобождение тиреоидных гормонов и превращение T_4 в T_3 можно блокировать назначением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств по 1–2 г внутривенно медленно три раза в сутки в первый день, затем по 500 мг два раза в сутки.

К вспомогательным методам снижения концентрации T_4 и T_3 относятся:

- а) подавление энтерогепатической рециркуляции тиреоидных гормонов путем перорального приема холестирамина по 4 г каждые 6–8 ч;
- б) мероприятия резерва для быстрой элиминации циркулирующих T_4 и T_3 — перитонеальный диализ, плазмаферез, гемосорбция, заменное переливание плазмы.

Второе направление в лечении тиреотоксического криза — подавление периферических эффектов избытка тиреоидных гормонов. Для этого назначают большие дозы β -адреноблокаторов, лучше неселективных (пропранолол 20–200 мг внутрь каждые 4–6 ч или по 1–3 мг внутривенно медленно каждые полчаса или реже до достижения эффекта). При тиреотоксическом кризе бронхиальная астма является

лишь относительным противопоказанием к назначению β -блокаторов, но в этом случае назначают β_1 -селективные препараты. При атрио-вентрикулярной блокаде вместо β -блокаторов назначают резерпин по 0,25–0,5 мг каждые 4 ч внутрь или по 2,5 мг (1 мл 0,25% раствора) в/м каждые 6–8 ч. Остальные противопоказания к β -адреноблокаторам при тиреотоксическом кризе не учитываются.

Еще одно направление в лечении тиреотоксического криза — устранение его пусковых факторов и поддерживающие мероприятия общего характера:

- борьба с гипертермией: обязательно наружное охлаждение пациента (вентиляция, обкладывание льдом, влажные обертывания), охлаждение внутривенно вводимых жидкостей. Из жаропонижающих предпочтительны ацетаминофен (парацетамол), так как ацетилсалициловая кислота вытесняет тиреоидные гормоны из связи с белками и усиливает симптомы тиреотоксикоза;
- возмещение жидкости с помощью внутривенной инфузии 10% глюкозы (2–4 л/сут) в сочетании с 0,45% хлоридом натрия либо 5% глюкозы и 0,9% хлорида натрия в условиях кардиомониторинга и мониторинга ЦВД;
- в связи с вероятной надпочечниковой недостаточностью и частым повышением внутричерепного давления — гидрокортизон по 100–200 мг внутривенно каждые 8–12 ч; его дополнительное преимущество — подавление конверсии T_4 в T_3 ;
- при необходимости — коррекция электролитов, парентеральное питание, оксигенотерапия;
- седация: при выраженном психомоторном возбуждении — нейролептики (аминазин по 1–2 мл 2,5% раствора в/м или внутривенно, или дроперидол по 1 мл 0,25% раствора внутривенно, или галоперидол в дозе 1 мл 0,5% раствора, или пипольфен по 2 мл 2,5% раствора, используется его нейролептический эффект), в более легких случаях — фенобарбитал внутрь по 0,3–0,4 г/сут или диазепам в/м по 1 мл 1–2 раза в сутки;
- при наличии инфекции или подозрении на нее — антибиотикотерапия;

- устранение симптомов сердечной недостаточности, которая при тиреотоксическом кризе характеризуется высоким риском, плохо отвечает на сердечные гликозиды и мочегонные, однако регрессирует в результате нейрогуморальной блокады (β -адреноблокаторы). Сердечные гликозиды при необходимости приходится назначать в более высоких дозах, чем обычно. Ввиду высокой чувствительности этих пациентов к побочным эффектам сердечных гликозидов их применяют с большой осторожностью.

При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии тиреотоксического криза в пределах 12–24 ч показана экстренная тиреоидэктомия (летальность в раннем послеоперационном периоде 0%, больничная летальность — около 10–14%). После операции дозу глюкокортикоидов быстро уменьшают, тиреостатики, препараты йода и β -блокаторы также обычно быстро отменяют. Если во время операции оставлен достаточно большой объем ткани железы (что нежелательно), то медикаментозная терапия тиреостатиками и β -блокаторами продолжается с постепенным уменьшением дозы под контролем уровней свободного T_4 и ТТГ.

Профилактика. Основой профилактики тиреотоксического криза является адекватная терапия тиреотоксикоза, тщательная медикаментозная подготовка больных тиреотоксикозом к операции или радиоiodтерапии (тиреостатики, β -блокаторы; при наличии признаков надпочечниковой недостаточности — глюкокортикоиды: преднизолон по 10–30 мг/сут перорально или гидрокортизон по 50–100 мг/сут в/м); в ходе операции внутривенно еще 200 мг водорастворимого гидрокортизона (солукортефа). В первые сутки после операции необходим мониторинг частоты сердечных сокращений и АД (непрерывный или ежечасный); ежечасный контроль температуры тела. Больные тиреотоксикозом нуждаются в особенно тщательном наблюдении при сопутствующих заболеваниях или стрессовых факторах, когда может возникнуть необходимость в своевременном повышении дозы тиреостатиков и назначении глюкокортикоидов. Необходимо избегать применения йодсодержащих рентгеноконтрастных

средств и лекарств, а также адrenomиметиков у больных тиреотоксикозом. В отсутствие эутиреоидного состояния хирургические вмешательства вне щитовидной железы допустимы только по жизненным показаниям.

Прогноз. Летальность при тиреотоксическом кризе составляет 30–75%. При тяжелых формах смерть может наступить через несколько часов, при менее тяжелых — в первые двое суток, в ряде случаев — через 3–4 сут, при пострадиодном варианте — на 3–5-е сутки. Причинами смерти служат острая сердечная, надпочечниковая или печеночная недостаточность, тромбоэмболии, отек мозга, гипертермия.

3.6.2. Гипотиреодная кома

Гипотиреодная (микседематозная) кома — угрожающее жизни осложнение тяжелого, неадекватно леченого гипотиреоза. Ее частота составляет 0,22 случая на 1 млн населения в год, более характерна для женщин пожилого возраста, чаще развивается в холодное время года.

Этиология и патогенез. Гипотиреодная кома может развиваться у больных гипотиреозом, не получающих адекватную заместительную терапию левотироксином. Провоцирующими факторами являются пожилой возраст, переохлаждение, интеркуррентные заболевания — в трети случаев инфекции (особенно пневмония), а также инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение и другие виды кровопотери, угнетение дыхания при введении некоторых лекарственных средств (общих анестетиков, анксиолитиков, седативных, снотворных, нейролептиков), травма; описаны случаи гипотиреодной комы при длительном приеме лития и амиодарона.

Тиреодная недостаточность ведет к снижению скорости метаболизма во всех тканях, в первую очередь в ЦНС, с развитием гипоксии и гипотермии. Компенсаторные механизмы в виде периферической вазоконстрикции, тканевой гипоперфузии, гиповолемии, диастолической гипертензии способствуют централизации кровообращения и поддержанию

температуры тела. Срыв компенсации при воздействии пусковых факторов проявляется усугублением гиповолемии, а также центральным и периферическим нарушением функции дыхания. Характерная для гипотиреодной комы гипотермия отражает снижение интенсивности тканевого энергетического обмена и изменение активности гипоталамических центров терморегуляции. Нарушение белкового и углеводного обмена приводит к накоплению в тканях мукополисахаридов и повышению проницаемости капилляров с развитием интерстициального («слизистого») отека, появлением выпота в серозных полостях, снижением сократительной способности миокарда, в результате чего развивается застойная сердечная недостаточность с дилатацией сердца, брадикардией, уменьшением сердечного выброса и минутного объема крови, гипотонией. Сердечная недостаточность при тяжелом гипотиреозе имеет как ишемический генез (за счет характерного для больных гипотиреозом распространенного атеросклероза), так и неишемический (метаболический — из-за развития интерстициального отека миокарда, компрессионный — из-за ограничения сокращений миокарда вследствие перикардального выпота). Дополнительная нагрузка на миокард связана с задержкой жидкости и гипонатриемией вследствие усиления продукции антидиуретического гормона на фоне тиреодной недостаточности. Кроме того, артериальная гипотония и снижение почечной перфузии могут привести к нарушению функции почек и увеличению задержки жидкости.

Одно из основных патогенетических звеньев гипотиреодной комы — тяжелая дыхательная недостаточность, гипоксия и гиперкапния. Дыхательная недостаточность характеризуется уменьшением вентиляции в ответ на гипоксию и гиперкапнию, частичной обструкцией верхних дыхательных путей из-за отека языка и слизистых оболочек, слабостью дыхательных мышц, ограничением экскурсии легких вследствие плеврального выпота; дополнительное отрицательное воздействие оказывают препараты, угнетающие дыхательный центр, или присоединение инфекций дыхательных путей. Нарушение сознания вызвано гипоксией моз-

га, связанной с гиповентиляцией и цереброваскулярным атеросклерозом, а также снижением энергетического обмена в мозговой ткани и гипонатриемией.

Для гипотиреоидной комы типична латентная (относительная) надпочечниковая недостаточность, усугубляющаяся под влиянием тяжелых сопутствующих заболеваний или введения больших доз тиреоидных гормонов.

Клиническая картина. Гипотиреоидная кома чаще развивается медленно — от нескольких часов до месяца и более, в редких случаях более остро (при присоединении тяжелых острых заболеваний). Клиническая картина характеризуется следующими признаками:

- резкое ухудшение памяти, внимания, замедление скорости реакции, мышления, выраженная сонливость, снижение речевой и двигательной активности, нарастающее нарушение сознания от оглушенности до сопора; собственно кома наступает редко (в большинстве случаев пациент попадает в поле зрения врача в прекоматозном состоянии); возможны психозы;
- гипотермия у 80% больных с гипотиреоидной комой (ректальная температура тела менее 36 °С и ниже, вплоть до 23 °С) даже при наличии тяжелых инфекций;
- наличие пускового фактора (с соответствующей клинической картиной).

При физикальном исследовании выявляют типичные признаки тяжелого гипотиреоза — грубая, толстая, холодная, сухая, шелушащаяся и бледная кожа, иногда с желтовато-розовым оттенком; цвет склер не изменен (в отличие от истинной желтухи). Волосы редкие, сухие, ломкие, выпадение наружных частей бровей; периорбитальный отек, одутловатость губ, пастозность или отек лица, «слизистые» отеки рук, ног, анасарка. Отеки при гипотиреозе плотные, при надавливании на кожу ямка почти не образуется. Отмечается накопление жидкости в серозных полостях (плевральной, перикардальной, брюшной), расширение границ относительной тупости сердца, глухость сердечных тонов, брадикардия, артериальная гипотония или низкое пульсовое давление. При наличии сопутствующих инфекций брадикардии мо-

жет не быть. Дыхание редкое, поверхностное, при аускультации ослаблено или, при наличии плеврального выпота, не проводится. Язык увеличен в размерах, на его боковых поверхностях видны отпечатки зубов; при западении языка возможна асфиксия. Живот часто увеличен в объеме из-за пареза кишечника и хронических запоров, в тяжелых случаях — атоническая кишечная непроходимость. Размеры щитовидной железы могут быть любыми (как и вообще при гипотиреозе) и не имеют диагностического значения. Неврологическое обследование обнаруживает равномерное снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, парезы черепно-мозговых нервов, дизартрию, атаксию, нарушение сознания, психоз.

Выделяют следующие клинические варианты течения гипотиреоидной комы: с преимущественно неврологическими нарушениями (со вторичным отеком мозга, реже — псевдоменингеальным синдромом без патологических изменений ликвора, с эпилептическим статусом), с преобладанием надпочечниковой недостаточности, с преобладанием почечной недостаточности.

Диагноз. Ставится на основании анамнеза (часто в анамнезе операция на щитовидной железе и прием тироксина) и характерной клинической картины, особенно *habitus hypothyroicus*, гипотермии и заторможенности/нарушения сознания. Необходим забор крови для анализа на свободный T_4 и ТТГ, однако ждать результатов определения нельзя, диагноз нужно ставить клинически и немедленно начинать лечение. При гипотиреоидной коме очень низкий уровень свободного T_4 в сыворотке, уровни ТТГ имеют меньшее диагностическое значение (они могут быть либо резко повышенными при первичном гипотиреозе, либо нормальными или сниженными при менее распространенном вторичном гипотиреозе).

При гипотиреоидной коме часто отмечаются такие неспецифические лабораторные изменения, как норма- или макроцитарная анемия, повышение активности КФК (в том числе МВ фракции) и ЛДГ (оба фермента могут резко повышаться в отсутствие инфаркта миокарда!), гипонатриемия, выраженная гиперхолестери-

немия, нередко гипохлоремия, реже — гиперкалиемия.

Показатели кислотно-основного состояния и газов крови характерны для синдрома гиповентиляции: дыхательный ацидоз, повышение $p\text{CO}_2$ и снижение $p\text{O}_2$ (при интерпретации показателей следует учитывать гипотермию, характерную для гипотиреотической комы: на каждый градус температуры тела ниже 37°C $p\text{H}$ артериальной крови повышается на 0,15, PaO_2 снижается на 4,4%, PaCO_2 — на 7,2%).

При рентгенографии грудной клетки выявляется, как правило, увеличение тени сердца, выпот в перикарде и плевральных полостях, возможно наличие пневмонии. Эхокардиография подтверждает наличие жидкости в полости перикарда. Для ЭКГ-картины характерен низкий вольтаж, синусовая брадикардия, неспецифические изменения сегмента *ST*, нередко удлинение интервала *Q-T* и желудочковые экстрасистолы.

Дифференциальный диагноз проводится с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью другого генеза, миокардитом, опухолью мозга, острым нарушением мозгового кровообращения, миопатиями, тяжелыми анемиями, полисерозитами другой этиологии, кишечной непроходимостью, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью. Отсутствие лихорадки, тахикардии и лейкоцитоза не исключает наличия инфекции. Поскольку в плане дифференциального диагноза требуется исключить внутрисерепную «катастрофу», в план обследования больных с гипотиреотической комой входит КТ/МРТ головного мозга.

Лечение. На догоспитальном этапе нужно обеспечить проходимость дыхательных путей, улучшить вентиляцию, начать осторожное согревание. Терапия гипотиреотической комы проводится в ОРИТ в условиях непрерывного кардиомониторинга (опасность развития аритмий и инфаркта миокарда как частых осложнений гипотиреотической комы и ее лечения тиреоидными гормонами). Мониторинг больных в ОРИТ включает общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок и альбумин, КФК, ЛДГ, калий, натрий (1 раз в 1–

2 сут), контроль гликемии 1 раз в сутки, кислотно-основное состояние и газы артериальной крови, протромбиновое время (1 раз в 1–2 сут), при необходимости другие показатели свертывания, ежечасное измерение ректальной температуры, ЦВД, диуреза, непрерывный кардиомониторинг или измерение АД, частоты сердечных сокращений каждые 30 мин, пульсоксиметрию.

Терапия гипотиреотической комы складывается из нескольких компонентов: быстрое восстановление концентраций тиреоидных гормонов в организме с помощью заместительной терапии, поддерживающие мероприятия и устранение пусковых факторов гипотиреотической комы. Для восстановления концентраций тиреоидных гормонов в организме используют либо левотироксин, либо трийодтиронин, либо оба препаратами вместе или последовательно. Вопросы о преимуществах внутривенного или перорального пути введения и режима больших или малых доз не решены. Наиболее употребительная схема лечения: левотироксин в дозе 400–500 мкг однократно внутрь (через назогастральный зонд), после чего в течение следующей недели необходимости во введении тиреоидных препаратов нет. Многочисленные схемы внутривенной терапии левотироксином и трийодтиронином неприменимы из-за отсутствия в России соответствующих лекарственных форм. Назначение высоких доз тиреоидных гормонов или терапия только трийодтиронином повышают риск сердечно-сосудистых осложнений и острой надпочечниковой недостаточности. Клиническое улучшение наступает через 24–36 ч от начала введения тиреоидных гормонов. Если в первые 48 ч улучшения нет, к терапии обязательно добавляют трийодтиронин.

Первоочередной задачей является борьба с гипотермией: пассивное обогривание (обертывание одеялами в несколько слоев, медленное повышение температуры окружающей среды, не более чем на 1°C в час). Обкладывание водяными или электрическими грелками противопоказано (опасность резкого расширения сосудов кожи и усугубления артериальной гипотонии). При температуре тела $< 30^\circ\text{C}$: активное согревание (ингаляция теплого кислорода с температурой 44°C , введение теплой

жидкости через пищеводный зонд, экстракорпоральное кровообращение и перитонеальный диализ). Большинству пациентов в первые сутки или двое терапии требуется искусственная вентиляция легких.

Еще до начала введения тиреоидных гормонов во избежание манифестации надпочечниковой недостаточности необходимо внутривенное введение глюкокортикоидов. Предпочтителен водорастворимый гидрокортизон (солукортеф) по 50–100 мг 3 раза в сутки или эквивалентные дозы преднизолона.

Для коррекции гиповолемии проводится инфузия 0,9% хлорида натрия или других кристаллоидов (не более 1–2 л/сут); при уровне Na^+ менее 120 мэкв/л внутривенно вводится гипертонический раствор хлорида натрия; при тенденции к гипогликемии — 10% раствор глюкозы. Обычно артериальную гипотонию удается устранить с помощью инфузионной терапии, глюкокортикоидов и тироксина; прямые вазопрессоры при гипотиреоидной коме применяются лишь в крайнем случае и с большой осторожностью. При выраженной анемии (гемоглобин < 50 г/л) показано переливание эритроцитарной массы. Даже до подтверждения инфекции проводится эмпирическая антибиотикотерапия, необходимо лечение других провоцирующих заболеваний.

Профилактика. Систематическая, пожизненная заместительная терапия гипотиреоза адекватной дозой левотироксина гарантирует пациента от развития гипотиреоидной комы.

Прогноз. Летальность при гипотиреоидной коме, включая прекоматозные состояния, достигает 20–30%. Факторы риска летального исхода: старческий возраст, тяжелая сердечно-сосудистая патология, выраженная степень нарушения сознания и тяжесть общего состояния по шкале APACHE II.

Литература

- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтера, 2006. — 1072 с.
- Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 22. — P. 263.

- Fliers E., Wiersinga W.M. Myxedema coma // *Rev. Endocrinol. Metab. Dis.* — 2003. — Vol. 4. — P. 137–141.
- Nicoloff J., LoPresti J. Myxedema coma: a form of decompensated hypothyroidism // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 22. — P. 279–290.
- Ragland G. Hypothyroidism and myxedema coma // In: *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* — 4th ed. — NY: McGraw-Hill, 1996. — P. 964–967.
- Reschke K., Lehnert H. Thyrotoxic crisis // *Internist (Berl.)*. — 2003. — Vol. 44 (10). — P. 1221–1230.
- Savage M.W., Mah P.M., Weelman A.P., Newell-Price J. Endocrine emergencies // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — Vol. 80. — P. 506–515.

3.7. Тиреоидиты

(Н.А. Петунина, В.В. Потемкин)

Тиреоидиты — заболевания щитовидной железы, различные по этиологии и патогенезу, общим симптомом которых является воспаление. В зависимости от патогенеза и клинического течения выделяют следующие виды тиреоидитов.

1. Острый тиреоидит:
 - а) гнойный;
 - б) негнойный.
2. Подострый тиреоидит: вирусный де Кервена.
3. Хронические тиреоидиты:
 - а) аутоиммунный тиреоидит: гипертрофический; атрофический;
 - б) бессимптомный (скрытый, безболевого, послеродовый);
 - в) специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, септико-микозный).

Фиброзный тиреоидит Риделя в настоящее время исключен из заболеваний щитовидной железы и рассматривается только как симптом некоторых системных заболеваний.

3.7.1. Острый гнойный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит — редкое заболевание, характеризующееся гнойным воспалительным процессом в щитовидной железе, возникает вследствие заноса инфекции гематогенным или лимфогенным путем.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания может быть любая острая или хроническая инфекция (ангина, пневмония, брюшной

тиф, сепсис и т.д.). Инфекция проникает в щитовидную железу гематогенно, с лимфой или контактным путем из соседних органов, пораженных инфекционным процессом. Иногда воспалительный процесс локализуется только в щитовидной железе, не поражая другие органы. Воспалительный процесс может распространяться на одну какую-либо долю ЩЖ или на всю железу.

Возникает острая воспалительная реакция (гиперемия кожи над щитовидной железой, острая боль в области пораженной доли ЩЖ, высокая температура тела и т.д.).

Патологическая анатомия. В пораженной ткани щитовидной железы наблюдаются отек, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и лимфоцитами с последующим (при дальнейшем прогрессировании) образованием в ней абсцесса.

Клиническая картина. Заболевание начинается остро. Возникает сильная боль в области пораженной доли ЩЖ, усиливающаяся при глотании, поворотах головы, кашле, с иррадиацией в нижнюю челюсть, уши, затылок. Наблюдаются симптомы, свойственные любому острому инфекционному заболеванию: повышение температуры тела до 39–40 °С, озноб, головная боль, слабость, шум в ушах и т.д. Пораженная доля ЩЖ увеличена, резко болезненна при пальпации. Кожа над ней гиперемирована, горячая на ощупь. При пальпации щитовидной железы может быть обнаружен размягченный участок с флюктуацией (сформировавшийся абсцесс). Регионарные лимфатические узлы нередко увеличены.

Лабораторные данные. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, показатели тиреоидных гормонов не изменены. Поглощение ¹³¹I щитовидной железой не нарушено.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз острого гнойного тиреоидита устанавливают на основании острого начала заболевания, резкой локальной болезненности в области щитовидной железы, нейтрофильного лейкоцитоза, повышенной СОЭ, а также нормальных показателей функционального состояния щитовидной железы.

Острый гнойный тиреоидит дифференцируют от подострого тиреоидита, кровоизлияния в узловой зоб, медиастинита и острого фарингита.

Об остром гнойном тиреоидите и против подострого тиреоидита свидетельствуют наличие нейтрофильного лейкоцитоза, отсутствие нарушения функции ЩЖ. В отличие от острого гнойного тиреоидита кровоизлияние в узловой зоб не сопровождается симптомами, характерными для воспалительного процесса (отсутствие высокой температуры, изменений крови и т.д.).

При медиастините в отличие от острого гнойного тиреоидита нет локальной болезненности и уплотнения ткани ЩЖ.

УЗИ ЩЖ при гнойном тиреоидите. Неоднородная эхоструктура с внутренними эхосигналами высокой и низкой интенсивности. Нормальные размеры ЩЖ. Иногда обнаруживаются гипоехогенные или анэхогенные округлые очаги, указывающие на формирование абсцесса. В таком случае ЩЖ крайне болезненна при надавливании датчиком, имеет гладкие контуры и содержит грубые внутренние эхосигналы.

Лечение. Режим строго постельный в условиях стационара. Назначают антибиотики широкого спектра действия в комбинации с сульфаниламидными препаратами. При прогрессировании воспалительных явлений, флюктуации необходимо вскрытие абсцесса с последующим дренированием раны или удалением всей пораженной доли железы. Критерием выздоровления является ликвидация всех воспалительных признаков (нормализация лейкоцитов, СОЭ, температуры тела и т.д.).

Прогноз. Длительность острого гнойного тиреоидита составляет в среднем от 1 до 2 мес. При своевременной диагностике и правильном лечении обычно наступает выздоровление. При наличии в щитовидной железе абсцесса последний может вскрываться наружу или в средостение, трахею, легкие с последующим развитием медиастинита, аспирационной пневмонии или абсцесса легкого. Исходом острого гнойного тиреоидита может быть гипотиреоз, однако он наблюдается крайне редко. Рецидивы острого гнойного тиреоидита также крайне редки.

3.7.2. Острый негнойный тиреоидит

Этиология и патогенез. Заболевание возникает после лучевой терапии щитовидной железы (например, лечение ^{131}I) и протекает по типу асептического воспаления.

Клиническая картина. Жалобы на покраснение, болезненность, чувство давления в области щитовидной железы, увеличение объема шеи. Иногда могут наблюдаться симптомы тиреотоксикоза — эмоциональная лабильность, потливость, тахикардия.

Лечение. Назначают глюкокортикостероиды, β -адреноблокаторы, при необходимости анальгетики. Тиреостатические препараты показаны в случае развития тиреотоксического криза, который (так же, как и острый негнойный тиреоидит) может быть следствием лечения ^{131}I при неадекватной подготовке.

Прогноз. Длительность заболевания 3–4 нед. Обычно острый негнойный тиреоидит заканчивается выздоровлением. При развитии острого негнойного тиреоидита у больных с загрудинным расположением ЩЖ может произойти сдавление органов средостения вследствие ее увеличения при воспалении. Может развиваться гипотиреоз.

3.7.3. Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена)

Исторические данные. Подострый тиреоидит впервые описал в 1904 г. де Кервен.

Эпидемиология. Распространенность подострого тиреоидита составляет 1–2% от всех заболеваний щитовидной железы. У женщин заболевание встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Наиболее часто заболевание возникает в возрасте от 30 до 50 лет.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания, вероятнее всего, является вирусная инфекция (эпидемический паротит, грипп, аденовирусная инфекция, вирус Коксаки, корь, ЕСНО-вирусы, вирус Эпштейна—Барр). Заболеваемость выше у лиц с *HLA-BW35*. Вследствие воспалительного процесса в щитовидной железе происходит деструкция фолликулярных клеток и фолликулов, потеря фолликулами

коллоида. В результате разрыва основной мембраны фолликулов щитовидной железы в кровь поступает тиреоглобулин (антиген), что влечет за собой появление аутоантител. В связи с этим аутоиммунный процесс при подостром тиреоидите рассматривают как вторичный, развивающийся в ответ на воспалительные изменения в щитовидной железе с высвобождением антигена. При затихании воспалительного процесса поступление тиреоглобулина в кровь может прекращаться, что приводит к исчезновению в крови циркулирующих аутоантител и прекращению аутоиммунного процесса. В ряде случаев содержание тиреоглобулина может быть повышенным в течение длительного времени и при клинической ремиссии заболевания. Деструктивный процесс в ЩЖ ведет к повышению в крови содержания T_3 и T_4 , в результате чего развиваются признаки тиреотоксикоза. Повреждение и нарушение функции цитоплазматических мембран фолликулярного эпителия, а также его частичная деструкция приводят к уменьшению захвата йода ЩЖ.

По мере стихания деструктивных процессов происходят снижение концентрации негормональных соединений йода в крови и восстановление механизма захвата йода железой.

При подостром тиреоидите выделяют четыре стадии изменения функции ЩЖ:

- 1) раннюю тиреотоксическую (с клинической картиной гиперфункции);
- 2) переходную (без клинических проявлений нарушений функции);
- 3) стадию временного гипотиреоза;
- 4) восстановительную стадию (с нормализацией функции ЩЖ).

Продолжительность каждой стадии у разных индивидуумов различна и зависит, с одной стороны, от степени поражения ЩЖ, а с другой — от реактивности организма.

Патологическая анатомия. Гистологически в участках воспаления железы отмечают деструкцию, десквамацию и дегенерацию фолликулов, уменьшение или исчезновение коллоида. Наблюдают многочисленные гранулемы, образованные гигантскими и псевдогигантскими клетками, которые состоят из гистиоцитов, скопившихся вокруг капель коллоида, излив-

шимся из фолликула коллоидом, макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами. В участках формирования гранулемы фолликулы разрушены. Отмечают десквамацию и некроз эпителия. В интерстициальной ткани вокруг и между гранулемами наблюдают мукоидный отек и лимфоидную инфильтрацию, в том числе и плазматическими клетками. В поздний период заболевания в пораженном участке наблюдают развитие локального фиброза.

Клиническая картина. Начало заболевания обычно острое. Появляется сильная боль в области передней поверхности шеи, усиливающаяся при поворотах головы; глотании, кашле, с иррадиацией в голову, уши, шею. Температура тела может быть субфебрильной или повышается до 39–40 °С, возникают озноб, головная боль, слабость, шум в ушах и т.д. В начальный период подострого тиреоидита (ранняя тиреотоксическая фаза, продолжающаяся ориентировочно 1–2 мес.) наблюдается тиреотоксикоз (плаксивость, раздражительность, повышенная потливость, тахикардия и т.д.), имеющий обычно преходящий характер. Щитовидная железа увеличена, резко болезненна при пальпации. Кожа над ЩЖ или не изменена, или гиперемирована вследствие расширения кожных сосудов рефлекторного характера.

Лабораторные данные. В крови нередко лимфоцитоз, повышенная СОЭ. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула часто не изменены. Содержание α_2 -глобулинов, фибриногена увеличено, а альбуминов уменьшено. В начальный период заболевания отмечается повышение содержания T_3 , T_4 в крови. На протяжении нескольких недель после появления симптомов заболевания в сыворотке крови могут обнаруживаться антитела к тиреоглобулину и ТПО. Через несколько месяцев антитела исчезают. Появление антител, по-видимому, является реакцией на попадание тиреоглобулина в кровь. В начальный период заболевания (ранняя тиреотоксическая стадия) включение ^{131}I в ЩЖ парадоксально понижено, что наряду с симптомами тиреотоксикоза характерно для подострого тиреоидита. При затихании острых воспалительных явлений (восстановительная стадия) захват ^{131}I ЩЖ нормализуется.

УЗИ щитовидной железы. Характерны нечетко ограниченные гипоехогенные ареалы, реже диффузная гипоехогенность.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Подострый тиреоидит необходимо дифференцировать с другими заболеваниями ЩЖ и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в передней части шеи, ухе или нижней челюсти. Среди этих заболеваний прежде всего острый гнойный тиреоидит. Отсутствие лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, уменьшение захвата ^{131}I , а также быстрый клинический эффект от преднизолона ставит под сомнение диагноз «острый гнойный тиреоидит». Среди других заболеваний, требующих дифференциальной диагностики, кровоизлияние в кисту ЩЖ, диффузный токсический зоб с болезненной при пальпации ЩЖ, недифференцированный рак ЩЖ, а также флегмона шеи, средний отит, синдром височно-нижнечелюстного сустава.

Лечение. При подостром тиреоидите назначают синтетические аналоги гормонов коры надпочечников (преднизолон, дексаметазон и др.). Преднизолон назначают по 30–40 мг/сут, постепенно дозу уменьшают на 5–2,5 мг каждые 5–7 дней под контролем СОЭ. Лечение глюкокортикостероидами продолжают до стойкой нормализации СОЭ и исчезновения болевого синдрома. Вместо глюкокортикостероидов могут быть применены нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, индометацин или ибупрофен) в обычных дозах.

Симптомы легкого тиреотоксикоза, наблюдаемые в первые дни заболевания, проходят самостоятельно и не требуют специфической коррекции. При выраженном тиреотоксикозе применяют β -адреноблокаторы (анаприлин, обзидан и др.). Доза индивидуальная (от 40 до 120 мг/сут). Лечение тиреостатическими препаратами необоснованно, так как тиреотоксикоз в данном случае возникает не вследствие повышенного синтеза тиреоидных гормонов, а в результате деструктивного процесса в ЩЖ с последующим повышенным поступлением тиреоидных гормонов в кровь. После ликвидации воспалительного процесса при выраженном гипотиреозе назначают тиреоидные гормо-

ны в умеренных дозах. Доза тироксина обычно не превышает 100 мкг/сут. Продолжительность лечения обычно не более 3–4 нед.

При повторных рецидивах заболевания назначают комплексное лечение со сменой кортикостероидных препаратов и удлинением курса терапии.

Прогноз. Длительность заболевания от нескольких недель до 1,5–2 мес., а иногда до 2–3 лет. Обычно подострый тиреоидит заканчивается выздоровлением. При отсутствии правильного и своевременного лечения подострый тиреоидит характеризуется волнообразным рецидивирующим течением. Исходом подострого тиреоидита может быть стойкий гипотиреоз.

В остром периоде заболевания больные нетрудоспособны. При достижении клинической ремиссии (исчезновение симптомов тиреотоксикоза, нормализация температуры тела, картины крови) больные могут выполнять работу и продолжать лечение под наблюдением эндокринолога. В течение 8–10 мес. противопоказана работа, при которой возможно переохлаждение.

3.7.4. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит — генетически обусловленное хроническое воспалительное органоспецифическое заболевание ЩЖ, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов с последующим ее разрушением и замещением соединительной тканью.

Исторические данные. Впервые заболевание описал в 1912 г. японский хирург Хасимото. Аутоиммунный генез «лимфоматозного зоба» был впервые установлен в 1956 г. Дэнич и Роут.

Эпидемиология. Женщины заболевают в 15–20 раз чаще мужчин, что связывают с дефектом X-хромосомы и вероятным влиянием эстрогенов на лимфоидную систему. Заболевание обычно развивается у женщин в возрасте 40–60 лет, а у мужчин — в 50–70 лет. Вместе с тем заболевание может возникнуть в любом возрасте. У детей на трех больных девочек приходится один мальчик. АИТ редко встречается

у детей младше 4 лет, максимум заболеваемости у них приходится на середину пубертатного периода. Распространенность АИТ у детей составляет 0,1–1,2%, у женщин старше 60 лет она достигает 10%. На долю аутоиммунного тиреоидита приходится примерно 20–30% от всех заболеваний ЩЖ.

Этиология. Считают, что главной причиной заболевания являются врожденные нарушения в системе иммунологического контроля, что определяет сходство аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба по патогенезу. Отмечено, что аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб встречаются у членов одной семьи. Наблюдения за разнояйцевыми близнецами свидетельствуют об одновременном возникновении у них АИТ в 3–9% случаев, а у однояйцевых близнецов — в 30–60%. Генетическая обусловленность развития АИТ подтверждается фактом ассоциации его с определенными антигенами системы *HLA*, чаще с *HLA-DR3*, *-DR5*, *-B8*. Полагают, что антиген *HLA-DR5* участвует в механизме образования зоба, а *HLA-DR3* индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов. Нередко аутоиммунные заболевания ЩЖ сочетаются с другими аутоиммунными заболеваниями (миастения, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, витилиго, аутоиммунный первичный гипокортицизм, сахарный диабет 1-го типа и др.). Помимо пола и возраста, существенную роль в развитии АИТ играют факторы внешней среды.

В литературе дискутируется вопрос о зависимости между потреблением йода и риском развития тиреоидита. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что длительный прием избыточного количества йода может привести к увеличению частоты АИТ у лиц, имеющих к нему генетическую предрасположенность. Речь идет об очень высоких дозах йода — десятки и сотни миллиграмм. Вместе с тем нет никаких оснований считать, что восполнение нормальной потребности в йоде — 100–200 мкг/сут может увеличивать частоту аутоиммунной патологии у здоровых лиц. Обсуждается возможная роль стимуляции аутоиммунного процесса в ЩЖ под влиянием

лития, интерферона, воздействия ионизирующей радиации, а также ряда инфекционных агентов.

Патогенез. Вольпе в 1977 г. предложил гипотезу развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ, разработанную на основе клонально-селекционной теории Бернета (1959). Она состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов супрессоров. Этот дефект допускает выживание «запрещенного» клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появляющихся в результате случайной мутации. «Запрещенный» клон Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органами антигенами, оказывая повреждающее действие на клетки-мишени и запуская тем самым локализованный иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Антигенная стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней обуславливает реакцию бласттрансформации с последующим делением клеток. При этом выделяются медиаторы, которые также оказывают цитотоксическое действие. Т-лимфоциты-хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину и микросомальным белковым структурам — ТПО фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-лимфоцитами-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на гормонально-активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции ЩЖ. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гипертрофия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии, приводя к развитию фиброза, способствует постепенному снижению функциональной активности ЩЖ — прогрессирующему гипотиреозу. Показано, что при тиреоидите Хасимото многократно возрастает скорость апоптоза тиреоцитов. По принципу обратной связи нарастает

продукция ТТГ гипофизом. В конечном итоге это приводит к образованию зоба. Изложенный выше механизм относится к гипертрофической форме тиреоидита Хасимото. Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ. Циркулирующие в крови аутоантитела к тиреоглобулину и ТПО не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и т.д. Таким образом, в патогенезе АИТ участвуют и клеточный, и гуморальный компоненты иммунного ответа. Роль антител к ТПО не ограничивается только цитотоксическим эффектом, но связана также с прямым их влиянием на образование гормонов.

Патологическая анатомия. Щитовидная железа обычно увеличена, плотной консистенции, с бугристой поверхностью. При гистологическом исследовании определяются инфильтрация соединительной ткани железы лимфоидными и плазматическими клетками. Инфильтрация плазматическими клетками чаще носит диффузный характер, а лимфоцитарная — чаще очаговый. В местах инфильтрации наблюдают разрушение основной мембраны и эпителиальной стенки фолликулов. В некоторых участках отмечается разрушение основной мембраны и без наличия воспалительных клеток. Характерный гистологический признак — появление клеток Гюртля—Ашкенази, образующихся при трансформации фолликулярного эпителия. Эти клетки увеличены в объеме, имеют гигантские уродливые ядра. Количество коллоида в фолликулах уменьшено или он отсутствует. Наряду с гиперпластическим процессом отмечают различной степени разрастание фиброзной ткани. При атрофической форме аутоиммунного ти-

реоидита масса железы уменьшена, значительная часть ее паренхимы замещена гиалинизированной соединительной тканью. Последняя содержит лимфоидные элементы с примесью плазматических клеток. В сохранившихся фолликулах наблюдают или трансформацию тиреоцитов в клетки Гюртля—Ашкенази, или плоскоклеточную метаплазию.

Классификация. Предложено несколько вариантов классификации аутоиммунного тиреоидита, в основу которых положены различные признаки. В настоящей работе мы приводим те из них, использование которых наиболее удобно в клинической практике (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Типы аутоиммунного тиреоидита
(Weetman A.P.)

Заболевание	Течение	Проявления
Тиреоидит Хасимото (гипертрофический тиреоидит)	Хроническое	Зоб, лимфоидная инфильтрация, фиброз, гиперплазия фолликулярных клеток
Атрофический тиреоидит (первичная микседема)	Хроническое	Атрофия ЩЖ, фиброз
Ювенильный тиреоидит	Хроническое	Лимфоидная инфильтрация
Послеродовый тиреоидит	Транзиторное; может быть прогрессирующий хронический тиреоидит	Небольшой зоб, лимфоидная инфильтрация
Скрытый (<i>silent</i>) тиреоидит	Транзиторное	Небольшой зоб, лимфоидная инфильтрация
Очаговый тиреоидит	У некоторых пациентов прогрессирующее	Находят в 20% случаях при аутопсиях

Как видно из представленной классификации, помимо двух основных форм заболевания — гипертрофической и атрофической — выделены другие виды, характеризующиеся особым типом аутоиммунных реакций — юношеский, скрытый и послеродовый. Впервые АИТ у детей и подростков описал Хазард, так как в этом возрасте

АИТ имеет особенности, в частности, зоб Хасимото, как правило, не сопровождается признаками гипотиреоза. Это, по-видимому, обусловлено высокой способностью клеток фолликулярного эпителия к регенерации. У детей чаще встречается гиперпластическая форма с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, незначительным фиброзом и единичными клетками Гюртля. У подавляющего большинства детей (90–95%) АИТ сопровождается развитием зоба, у 5–10% — атрофическая форма заболевания. В большинстве случаев АИТ у детей сопровождается эутиреоидным статусом, хаситоксикоз выявляется примерно у 5%, гипотиреоз — у 3–13%. На протяжении 5 последующих лет у детей с эутиреозом в 10–20% случаев развивается гипотиреоз; в то же время в половине случаев признаки АИТ исчезают.

Что касается безболевого (скрытого) и послеродового тиреоидита, то в последующих публикациях, в частности Т. Сингер и М.И. Балаболкин, именуют эту форму «подострым лимфоцитарным тиреоидитом», подчеркивая сходство течения заболевания с одноименной патологией, исключая болевой синдром. Руководство по медицине Мерк определяет бессимптомный тиреоидит как подострое заболевание, чаще всего встречающееся у женщин, нередко в послеродовом периоде, характеризующееся небольшим увеличением ЩЖ, отсутствием ее болезненности и наличием спонтанно проходящей фазы гипертиреоза, длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев, часто сменяющейся транзиторным гипотиреозом с восстановлением, в конце концов, эутиреоидного статуса. Оно составляет приблизительно 5% всех случаев тиреотоксикоза. В отличие от подострого тиреоидита не обнаруживаются антитела к вирусам и отсутствует характерный для вирусных инфекций продромальный период. Хотя этиопатогенетические механизмы до конца не известны, большинство авторов в патогенезе заболевания склонны выделять аутоиммунные механизмы, о чем свидетельствуют лимфоидная инфильтрация ткани ЩЖ и повышение титра антител к тиреоглобулину и ТПО, отмечаемое более чем у 50% больных.

Безболевым тиреодит протекает в виде двух клинических форм: спорадической и послеродовой. Некоторые авторы обе формы трактуют как единую патологию — бессимптомную форму. Пациентов необходимо наблюдать как минимум в течение 3 лет, поскольку в 10% случаев отмечаются рецидивы.

Клиническую классификацию аутоиммунного тиреодита предложила в 1999 г. Г.С. Зефирова.

По функциональному состоянию:

- гипотиреоз;
- эутиреоз;
- тиреотоксикоз.

По размерам щитовидной железы:

- гипертрофический;
- атрофический.

По клиническому течению:

- латентный;
- клинический.

По нозологическому признаку:

- аутоиммунный тиреодит как самостоятельное заболевание;
- аутоиммунный тиреодит, сочетающийся с другим тиреодным заболеванием (под-

стрым тиреодитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией);

- аутоиммунный тиреодит как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома.

I. Mizugami и T. Michigishi считают возможным разделять всех больных АИТ по результатам гистологического исследования ткани ЩЖ на четыре группы: с оксифильным, смешанным, фокальным и гиперпластическим тиреодитом. При этом авторы выявили связь между результатами гистологического исследования и функциональным состоянием ЩЖ. Было показано, что частота гипотиреоза связана с наличием в тиреодной ткани оксифильных клеток, а частота тиреотоксикоза с наличием гиперплазии эпителия. Больные с фокальным тиреодитом обычно находятся в состоянии эутиреоза, в то время как у больных хроническим тиреодитом смешанного типа могут выявляться все формы функционального состояния ЩЖ (табл. 3.15).

Клиническая картина. Обычно заболевание развивается постепенно. Жалоб нет или больные отмечают только общую слабость и утомляемость. Наиболее типичным для АИТ является наличие симптоматики гипотиреоза,

Таблица 3.15

Гистологическая классификация хронических тиреодитов (по I. Mizugami и T. Michigishi)

Гистологическая группа	Гистологические находки	Классификация по Woolner
Хронический оксифильно-клеточный тиреодит	Диффузная клеточная инфильтрация: от умеренной до выраженной. Оксифильные изменения эпителиальных клеток: почти всегда. Фиброз: от умеренного до выраженного	Диффузный тиреодит, оксифильный эпителий. Диффузный тиреодит, лимфоидный тип. Диффузный тиреодит, различные эпителиальные изменения
Хронический тиреодит, смешанный	Диффузная клеточная инфильтрация: умеренная. Фолликулярные эпителиальные изменения: различные (оксифильные, гиперпластические и нормальные). Фиброз: слабовыраженный	Диффузный тиреодит, различные эпителиальные изменения
Хронический тиреодит, фокальный		Фокальный тиреодит
Легкий	Фокальная клеточная инфильтрация: < 10%	
Умеренный	Фокальная клеточная инфильтрация: 10–50%	
Выраженный	Фокальная клеточная инфильтрация: > 50%	
Хронический тиреодит, гиперпластический	Фокальная клеточная инфильтрация: от умеренной до выраженной. Диффузные гиперпластические эпителиальные изменения: от легких до выраженных	Тиреодит с «гиперпластическим» эпителием

реже — тиреотоксикоза. При гипертрофической форме АИТ может определяться (пальпаторно и/или визуально) увеличение ЩЖ, которая имеет плотную, часто неоднородную структуру. Таким пациентам нередко ставится диагноз «узловой зоб».

В процессе морфологической эволюции аутоиммунного процесса при АИТ функция ЩЖ претерпевает стадийные изменения с обязательным исходом в гипотиреоз. По данным кафедры эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гипотиреоз различной степени выраженности был диагностирован у 36,5% больных АИТ, субклинический гипотиреоз с помощью гормональных исследований и пробы с тиреолиберином (ТРГ) выявлен у 40,5% больных, состояние эутиреоза было определено у 18,9% больных и лишь в 4,1% случаев отмечалась гиперфункция ЩЖ. Таким образом, среди пациентов с АИТ преобладают больные с субклиническими и манифестными формами гипотиреоза.

У некоторой части больных АИТ в дебюте заболевания возможно наличие тиреотоксикоза («хаситоксикоз»), который связывают с процессом деструкции ткани ЩЖ вследствие аутоагрессии и поступлением в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов. Другой возможной причиной транзиторного тиреотоксикоза может быть наличие антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов. Считают, что в 2–5 % случаев АИТ может сочетаться с ДТЗ. Однако с уменьшением количества функционально активной ткани ЩЖ значение этих антител постепенно ослабевает. У женщин с АИТ, изначально имевших повышенную концентрацию тиреостимулирующих антител, в последующем развивался гипотиреоз. Вместе с тем в литературе имеются сообщения о том, что даже при длительно существующем гипотиреозе функция ЩЖ может спонтанно нормализоваться и даже повыситься. Подобное изменение функционального состояния ЩЖ можно объяснить появлением ранее отсутствовавших тиреоидстимулирующих антител. Другая версия заключается в том, что изначально имеющиеся блокирующие антитела к рецептору ТТГ меняют свой характер (точ-

ку приложения на рецепторах к ТТГ), становясь стимулирующими антителами. Совместно с Л.В. Трухиной мы наблюдали пациентку с аутоиммунным тиреоидитом и первичным гипотиреозом, которая на протяжении трех лет получала заместительную терапию левотироксином в дозе 125 мкг/сут. Появление симптомов тиреотоксикоза потребовало снижения дозы левотироксина, а в последующем и полной отмены. Через 4–6 нед. после элиминации левотироксина клиника тиреотоксикоза сохранялась, было получено гормональное подтверждение тиреотоксикоза. При дообследовании больной выявлено повышение уровня антител к рецептору ТТГ. Спонтанная ремиссия гипотиреоза может отмечаться при атрофической форме АИТ, при которой гипотиреоз развивается на фоне продукции антител, блокирующих связывание ТТГ со своим рецептором. Продукция этих антител может носить временный характер. В этом случае секреция гормонов ЩЖ у больных может возвращаться к норме. Пациенты с таким «волнообразным» течением заболевания являются наиболее сложной группой, так как требуют постоянного контроля и изменения тактики лечения.

Необходимо отметить, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТ, ДТЗ) могут быть одной из составляющих полиэндокринного аутоиммунного синдрома. Полиэндокринные аутоиммунные синдромы разделяются на несколько типов, помимо заболеваний ЩЖ могут быть следующие компоненты синдрома.

Тип 1: надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1-го типа, кандидоз, дистрофия и гипоплазия ногтей и зубной эмали, витилиго, гипогонадизм, аллопеция, хронический активный гепатит, аутоиммунный гастрит, нарушение всасывания.

Тип 2: сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, аллопеция, витилиго, гипопаратиреоз.

Достаточно часто встречается сочетание с первичной надпочечниковой недостаточностью — синдром Шмидта. Помимо перечисленных заболеваний, АИТ может сочетаться с пернициозной анемией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом

Шегрена, эндокринной офтальмопатией, болезнью Альцгеймера, а также с хромосомными заболеваниями (синдромы Клайнфелтера и Тернера). У 2–5% больных описаны сочетания аутоиммунных заболеваний ЩЖ с другой тиреоидной патологией — узловым зобом, подострым тиреоидитом.

Аутоиммунный тиреоидит не является противопоказанием к наступлению беременности. Однако у беременных женщин с повышенным титром антитиреоидных антител даже при нормальной функции ЩЖ возможен их трансплacentарный перенос, что может стать причиной фетального и неонатального гипотиреоза. Фетальный гипотиреоз сопровождается внутриутробным замедлением роста, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения. Длительность неонатального гипотиреоза обусловлена периодом выведения материнских антител из крови ребенка и обычно составляет 1–3 мес. Его наиболее значительными клиническими признаками являются перенесенная беременность, длительно не проходящая желтуха новорожденных, большая масса тела при рождении. Неонатальный скрининг всех новорожденных на гипотиреоз по уровню ТТГ позволяет своевременно поставить диагноз.

Лабораторные данные. В крови определяются антитела к тиреоглобулину (30–70% больных) или ТПО (90–100% больных). Титр антитиреоидных антител в крови обычно выше 1:1000. В целях диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к тиреоглобулину и ТПО.

Наличие в крови антител обоих типов в диагностических титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии. Однако многие врачи-эндокринологи неоправданно часто назначают исследования для определения антител к компонентам ткани ЩЖ, а нередко и неверно интерпретируют полученные результаты. С нашей точки зрения подобная тактика не является правильной, поскольку уровни антитиреоидных антител не могут служить надежным маркером оценки прогноза течения заболевания и никоим образом не влияют на выбор метода лечения и оценку его эффектив-

ности. По мнению P.R. Larsen, определение антител к компонентам ткани ЩЖ может быть показано в следующих случаях:

- при впервые устанавливаемом диагнозе, в сочетании с другими характерными признаками заболевания, положительные титры антител к тиреоглобулину и ТПО (микросомальная фракция) являются диагностическими в плане первичного аутоиммунного заболевания ЩЖ. Обычные методы исследования антител к ТПО более чувствительны в диагностике аутоиммунного тиреоидита, чем исследование антител к тиреоглобулину, но практически у 100% больных аутоиммунным тиреоидитом выявляются оба типа антител;
- измерение антител может иметь прогностическое значение при субклиническом гипотиреозе (уровень ТТГ повышен и св.Т₄ — нормален). В этой группе пациентов при высоком титре антител к ТПО примерно у 5% пациентов в год развивается явный гипотиреоз;
- для дифференциальной диагностики узлового зоба и «псевдоузловой» формы аутоиммунного тиреоидита (в комплексе с пункционной биопсией);
- при беременности:
 - для определения риска развития послеродовых тиреоидных заболеваний (у 33% женщин с положительными антителами к ТПО в ранние сроки беременности развивается послеродовой тиреоидит) и своевременного контроля за функцией ЩЖ;
 - для исключения повышенного риска раннего самопроизвольного прерывания беременности;
- тиреоидный скрининг при других аутоиммунных заболеваниях (например, при системной красной волчанке, сахарном диабете типа 1 и др.).

Содержание ТТГ, св.Т₄ в крови зависит от функционального состояния ЩЖ: при эутиреоидном состоянии показатели ТТГ и св.Т₄ будут нормальными, при тиреотоксикозе концентрация ТТГ снижена и св.Т₄ повышена, а при гипотиреозе показатель ТТГ высокий, а показатели св.Т₄ низкие.

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия ЩЖ также может быть использована в целях дифференциальной диагностики между АИТ и заболеваниями со сходной клинической симптоматикой. Однако цитологическая диагностика АИТ требует достаточного количества пункционного материала и высокой квалификации морфолога, проводящего исследование. Наиболее типичным показанием для пункционной биопсии является сочетание АИТ с узловым образованием в ЩЖ для уточнения диагноза и исключения онкологической патологии. Вместе с тем при типичной клинической симптоматике, убедительных данных лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня ТТГ, наличие антитиреоидных антител и т.п.), указывающих на наличие АИТ, в пункционной биопсии ЩЖ нет необходимости. АИТ является доброкачественным заболеванием ЩЖ и трансформация его в злокачественные заболевания (за исключением весьма редкой лимфомы) маловероятна. Более того, лимфоцитарная инфильтрация ткани, прилегающей к очагу рака ЩЖ, оказывает протективное действие, снижая частоту метастазирования опухоли. Типичным морфологическим признаком АИТ является локальная или распространенная инфильтрация ЩЖ лимфоцитами. Очаги поражения состоят из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Лимфоциты не только контактируют с фолликулами, но и пенетрируют в цитоплазму ацинарных клеток, чего не наблюдается в нормальной ЩЖ. Характерным является наличие больших оксифильных клеток (Ашкенази и Гюртле). С помощью электронной микроскопии на основной мембране фолликулов выявляются плотные образования, которые представляют собой отложения иммунных комплексов. Встречаются и фибробласты, особенно при атрофической форме заболевания. Для повышения информативности тонкоигольную пункционную аспирационную биопсию ЩЖ проводят под контролем УЗИ.

Ультразвуковое исследование ЩЖ. Данный метод дает возможность надежного определения степени увеличения или уменьшения размеров (объема) ЩЖ, безопасен для пациента, технически несложен, занимает немного вре-

мени и относительно недорог. Кардинальным УЗ-признаком аутоиммунного заболевания ЩЖ является диффузное снижение эхогенности ткани. Чувствительность этого признака составляет 80–85%, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ для диагностики АИТ в комплексе с другими характерными симптомами заболевания.

Nordmeyer и соавт. представили результаты УЗИ щитовидной железы. Помимо УЗИ в процессе обследования определяли концентрацию T_4 и ТТГ, а также уровни антител к ТПО, тиреоглобулину и рецептору ТТГ. При подозрении на наличие АИТ большинству больных проводилась тонкоигольная пункционная биопсия ЩЖ. Авторы пришли к выводу, что УЗИ имеет большое значение для выявления АИТ. По их мнению, методы эхографии и определения концентраций органоспецифических антител (к тиреоглобулину и ТПО) при диагностике АИТ имеют приблизительно одинаковую чувствительность. Вместе с тем метод УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ и ДТЗ, для которого характерны те же эхографические признаки (т.е. диффузное снижение эхогенности). Поэтому заключение врача, проводящего УЗИ ЩЖ, не должно содержать в себе диагноза (АИТ или ДТЗ), а только констатацию факта наличия диффузной гипоехогенности ткани, характерной для аутоиммунного заболевания ЩЖ.

При атрофической форме АИТ в проекции ЩЖ определяется очень незначительный объем гипоехогенной ткани (обычно меньше 3 мл), что также может быть дифференциально-диагностическим признаком. Следует вновь подчеркнуть, что АИТ является клиническим диагнозом и устанавливается врачом на основании совокупности признаков, указанных выше, а не по результатам одного, даже очень информативного исследования.

Диагноз АИТ основывается на следующих основных клинических, лабораторных и инструментальных методах обследования:

- наличие характерных клинических и пальпаторных признаков;
- показатели функционального состояния ЩЖ;

- наличие антител к компонентам ткани ЩЖ;
- данные пункционной биопсии ЩЖ;
- результаты УЗИ.

В целом чем больше у пациента имеется клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания, тем больше вероятность наличия АИТ. Консенсус по аутоиммунному тиреоидиту Российской ассоциации эндокринологов выделил три больших признака заболевания: зоб, повышение титра антитиреоидных антител и/или низкая эхогенность ткани при УЗИ, гипотиреоз. При отсутствии хотя бы одного из перечисленных признаков диагноз носит вероятностный характер. На наш взгляд, пути оптимизации диагностики гипотиреоза при атрофической форме аутоиммунного тиреоидита могут заключаться в следующем:

- проведение скрининга у пожилых лиц по уровню ТТГ (по данным Фраменгемского исследования у лиц старше 65 лет гипотиреоз диагностирован в 14% случаев);
- проведение скрининга по уровню ТТГ у лиц с гиперхолестеринемией (в 10% случаев гиперхолестеринемия обусловлена наличием гипотиреоза);
- проведение скринингового исследования ТТГ при наличии клинических масок гипотиреоза;

При установленном диагнозе гипотиреоза проводить обучение больных. При назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами помнить о возможном развитии синдрома Шмидта (сочетание аутоиммунного гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью).

Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите необходимо проводить в зависимости от функционального состояния ЩЖ и характеристики зоба.

Трудности дифференциального диагноза при аутоиммунном тиреоидите в зависимости от функционального состояния ЩЖ представлены в табл. 3.16.

Наиболее частые ошибки при проведении дифференциального диагноза АИТ заключаются в следующем:

- при тиреотоксической фазе аутоиммунного тиреоидита ставится диагноз диффузного

токсического зоба и назначается лечение тиреостатиками. Нередко, к сожалению, бывает наоборот — впервые выявленный ДТЗ расценивается как тиреотоксическая фаза АИТ с последующим неадекватным лечением;

- при эутиреоидном зобе частой ошибкой является гипердиагностика аутоиммунного тиреоидита. Об эутиреоидном зобе свидетельствуют нормальный титр антитиреоидных антител, данные пункционной биопсии ЩЖ без морфологической картины, свойственной аутоиммунному тиреоидиту, отсутствие симптомов нарушения функции ЩЖ. Необходимо напомнить, что диагноз АИТ может быть поставлен только при наличии больших диагностических признаков, главным из которых является гипотиреоз;
- поздняя диагностика гипотиреоза при атрофической форме аутоиммунного тиреоидита.

Таблица 3.16

Трудности дифференциального диагноза при аутоиммунном тиреоидите

Тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита	↔	Диффузный токсический зоб
Эутиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	↔	Диффузный нетоксический (эндемический) зоб
Псевдоузловые формы аутоиммунного тиреоидита	↔	Узловой зоб, рак щитовидной железы
Гипотиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	↔	Поздняя диагностика атрофической формы

Лечение. Лечение АИТ в подавляющем большинстве случаев проводится консервативно. Эффективной патогенетической терапии АИТ нет. Поэтому лечение сводится к терапии нарушений функционального состояния ЩЖ. В тиреотоксической фазе АИТ не следует назначать тиреостатические препараты, только β -адреноблокаторы. Мотивируют это тем, что при хаситоксикозе повышение содержания T_3 и T_4 в крови происходит в основном вследствие деструктивного процесса в ЩЖ как результата аутоагрессии. При наличии гипотиреоза, в том

числе и субклинического, назначают левотироксин. Дозу тиреоидных препаратов подбирают индивидуально, исходя из потребности на массу тела, под контролем общего состояния больного, частоты пульса, содержания холестерина в сыворотке крови, ЭКГ. Лечение проводят под систематическим контролем уровня ТТГ в крови, при необходимости — УЗИ щитовидной железы. Обычно суточная доза левотироксина составляет в среднем 1,6 мкг/кг/сут или 100–150 мкг/сут. У лиц молодого возраста назначение заместительной терапии левотироксином может быть осуществлено сразу в полной дозе. Пациентам с сопутствующей кардиальной патологией, а также больным старше 50 лет начинают лечение левотироксином с относительно малых доз (12,5–25 мкг), постепенно увеличивая суточную дозу каждые 1–2 нед. Лечение левотироксином пожизненное.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости использования тироксина при эутиреоидной фазе АИТ. Р.А. Singer на этот вопрос отвечает так: «Если все же зоб сочтут нужным лечить, то можно использовать левотироксин в дозах, блокирующих или снижающих секрецию ТТГ, хотя за год такого лечения редко наблюдается уменьшение размера зоба больше чем на 20–30%». По нашему мнению, назначение левотироксина в супрессивной дозе (из расчета 2,0–2,2 мкг/кг) может быть оправданным только при большом зобе и длительностью не более года. Блокирование избыточной секреции ТТГ приводит к обратному развитию зоба или предупреждает дальнейший его рост.

На данном этапе вопрос о применении глюкокортикоидов в лечении АИТ решен: глюкокортикоиды не используются в лечении АИТ без сочетания его с другими аутоиммунными заболеваниями. Как известно, глюкокортикоиды подавляют аутоиммунный процесс и значительно снижают титр антитиреоидных антител в крови. Однако после их отмены происходит возврат показателей титра антител к исходному уровню и часто прогрессирующий рост зоба. Но в случаях сочетания АИТ с первичным гипокортицизмом, эндокринной офтальмопатией, аутоиммунной анемией и другими нозология-

ми, лечение которых требует использования глюкокортикоидных препаратов, они должны быть включены в комплексную терапию в соответствии с канонами лечения сопутствующего заболевания.

Таким образом, сейчас единственным общепризнанным методом лечения АИТ является терапия препаратами гормонов ЩЖ при подтвержденном гипотиреозе.

Показанием к оперативному лечению больных с гипертрофической формой АИТ служит подозрение на сочетание АИТ с неопластическими процессами в ЩЖ и большие размеры зоба с объективными признаками сдавления окружающих анатомических структур. С учетом возможного рецидивирования аутоиммунного зоба рекомендуется проводить предельно субтотальную резекцию (тиреоидэктомия).

У детей в возрасте 1–12 лет при гипотиреозе рекомендовано использовать тироксин в дозе 3–4 мкг/кг/сут, у подростков — 1–2 мкг/кг/сут до завершения роста. В последующем желательна левотироксин временно отменить и осуществить контроль функции ЩЖ. Решение о необходимости повторного назначения левотироксина принимают в зависимости от полученных результатов функционального состояния ЩЖ. Как и у взрослых пациентов, в случае субклинического гипотиреоза показана терапия левотироксином (более подробно — см. раздел «Лечение», п. 3.5 «Синдром гипотиреоза»).

Прогноз. Аутоиммунный тиреоидит прогрессирует обычно медленно, с исходом в гипотиреоз через несколько лет. При адекватной заместительной терапии прогноз благоприятный.

3.7.5. Бессимптомный и послеродовой тиреоидит

Бессимптомный тиреоидит относится к редкой форме АИТ. Щитовидная железа при бессимптомном тиреоидите нормальных или несколько увеличенных размеров. Содержание в крови ТТГ, T_3 и T_4 в пределах нормы. Однако титр антител к ТПО повышен. При пункционной биопсии ЩЖ выявляется ее лимфоидная инфильтрация.

Послеродовый тиреоидит — это вариант бессимптомного тиреоидита, который выявляется в послеродовом периоде. Послеродовый тиреоидит развивается в исходе 4–6% всех беременностей. В его патогенезе важная роль отводится феномену гиперактивации иммунной системы в послеродовом периоде после естественной иммуносупрессии, которая у женщин наблюдается на протяжении всей беременности. Имеются сведения об ассоциации заболевания с антигенами HLA-DR3, -DR4, -DR5 и -DQ7 и отрицательной связи с HLA-DR2. В отличие от подострого тиреоидита, не обнаруживаются антитела к вирусам и отсутствует характерный для вирусных инфекций продромальный период.

Клиническая картина. Послеродовый тиреоидит чаще манифестирует через 1–3 мес. после родов легким транзиторным тиреотоксикозом, который сменяется гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6–8 мес. В большинстве случаев и тот и другой варианты тиреоидита остаются незамеченными, поскольку, как правило, не имеют четких клинических проявлений.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Критерии диагностики послеродового тиреоидита представлены в табл. 3.17.

Как правило, клинические проявления гиперфункции ЩЖ у пациенток выражены умеренно. Наиболее частые жалобы — утомляемость, потеря (или прибавка) массы тела, увеличение ЩЖ. При появлении указанных симптомов в послеродовом периоде необходимо провести гормональное исследование (ТТГ, св.Т₄). При подтверждении гиперфункции ЩЖ следует провести дифференциальную диагностику с ДТЗ. В отличие от ДТЗ при послеродовом тиреоидите снижено поглощение радиоактивного вещества ЩЖ, отсутствуют тиреоидстимулирующие антитела, повышена экскреция йода с мочой, нет сочетания с эндокринной офтальмопатией.

Лечение направлено на коррекцию функциональных нарушений ЩЖ. Поскольку тиреотоксикоз при послеродовом тиреоидите связан с деструкцией ткани ЩЖ и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно. Как правило, тиреотоксикоз

транзиторный и проходит самостоятельно в течение 3–5 нед. Лечение гипотиреоза проводится как обычно. Через 6 мес. после назначения левотироксина следует сделать попытку его отмены и проверить функцию ЩЖ (не менее чем через 4–6 нед. после отмены лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии левотироксином нет необходимости. При наличии гипотиреоза лечение тироксином следует продолжить, а через 3–6 мес. сделать еще одну попытку отменить препарат. Сохранение гипотиреоза более 6 мес. с высокой степенью вероятности указывает на формирование стойкого манифестного гипотиреоза, что требует пожизненной терапии левотироксином.

Таблица 3.17

Критерии диагностики послеродового тиреоидита

Анамнез	Связь заболевания с родами
Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none"> • ЩЖ умеренно увеличена в размерах • При пальпации имеет плотную консистенцию, безболезненна • Симптоматика транзиторного легкого тиреотоксикоза при манифестации заболевания и последующее развитие гипотиреоза
Лабораторные критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение, а затем снижение уровней св.Т₄ и св.Т₃ в сыворотке крови • Наличие высокого титра антител к ТПО • Отсутствие тиреостимулирующих антител • Повышение уровня тиреоглобулина в крови • Возрастание экскреции йода с мочой (показатель тиреоидной деструкции)
Инструментальные критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Низкий уровень поглощения радиоактивного йода • Диффузное или очаговое снижение экзогенности ткани ЩЖ при УЗИ • Лимфоидная инфильтрация ткани, полученной при биопсии ЩЖ

Прогноз. В подавляющем большинстве случаев исходом заболевания является эутиреоз. У 20–30% пациенток через 5 лет возможно развитие стойкого гипотиреоза после перенесенного послеродового тиреоидита. Риск повторного развития послеродового тиреоидита при последующей беременности составляет 40%. В целом пациентов необходимо наблюдать

как минимум в течение 3 лет, поскольку в 10% случаев отмечаются рецидивы бессимптомного тиреоидита.

Заслуживают внимания сообщения о связи послеродовой депрессии с тиреоидной дисфункцией. Было показано, что у женщин с повышением титра антител к тиреоглобулину и ТПО в период беременности риск развития послеродовой депрессии значительно выше, чем у женщин без наличия указанных антител в крови. Убедительного объяснения этих наблюдений пока не существует. Возможно, что антитела модулируют нейротрансмиссерную функцию в головном мозге; также не исключается, что эти антитела являются маркерами специфического генотипа, связанного с депрессией. Лечение левотироксином не влияло на частоту и тяжесть депрессивной симптоматики в послеродовом периоде.

У детей, родившихся от матерей с аутоиммунным нарушением (наличие антител к ТПО после 32-й недели беременности) обнаружено достоверное снижение IQ (коэффициент интеллекта) на 10 пунктов по сравнению с детьми, рожденными от антителонегативных матерей. Механизм, посредством которого антитела влияют на умственное развитие детей, неясен. Возможно, имеет место понижение концентрации материнского T_4 в крови на ранних стадиях беременности.

3.7.6. Хронические специфические тиреоидиты

Этиология и патогенез. Причинами специфических тиреоидитов являются туберкулез, сифилис, актиномикоз, саркоидоз, которые, вызывая деструктивные изменения в ЩЖ, могут приводить к развитию гипотиреоза.

Клиническая картина обусловлена основным заболеванием. При сканировании ЩЖ выявляются «холодные» зоны.

Диагноз. Диагноз устанавливают с помощью пункционной биопсии с последующим посевом содержимого. Функциональное состояние щитовидной железы уточняют с помощью определения ТТГ и свободного тироксина в сыворотке в крови.

Лечение. Лечение направлено на устранение основного заболевания. При необходимости проводят частичную резекцию ЩЖ. При наличии гипотиреоза — компенсируют его с помощью тиреоидных гормонов.

Прогноз. Прогноз и трудоспособность определяются характером основного заболевания, ставшего причиной специфического тиреоидита.

Литература

- Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреологика: Руководство. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
- Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 396 с.
- Гринёва Е.Н.* Диагностика и лечение хронического аутоиммунного тиреоидита // В сб.: Современные концепции клинической эндокринологии (материалы III Московского городского съезда эндокринологов; 5–6 апреля 2002 г.). — М., 2002. — С. 123–128.
- Мельниченко Г.А., Лесникова С.В.* Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2. — № 5. — С. 221–226.
- Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Малысова С.В.* Заболевания щитовидной железы и беременность // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7. — № 3. — С. 145–150.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А.* Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47. — № 4. — С. 7–13.
- Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al.* American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573–1575.
- Lazarus J.H.* Clinical manifestations of postpartum thyroid disease // Thyroid. — 1999. — Vol. 9 (7). — P. 685–659.
- Mizukami Y., Michigishi T., Kawato M. et al.* Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlation in 601 cases // Hum. Pathol. — 1992. — Vol. 23 (9). — P. 980–988.
- Rink T., Schroth H.J., Holle L.H., Garth H.* Effect of iodine and thyroid hormones in the induction and therapy of Hashimoto's thyroiditis // Nuklearmedizin. — 1999. — Vol. 38 (5). — P. 144–149.
- Saravanan P., Dayan C.M.* Assessment of thyroid function and disease: Thyroid autoantibodies // Endocri-

nol. Metab. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 30 (2). — P. 315–327.

Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43 (1). — P. 55–68.

Vejbjerg P., Knudsen N., Perrild H. et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — Is. 4. — P. 547–552.

3.8. Заболевания щитовидной железы и беременность (А.В. Древаль, Т.П. Шестакова)

Особенности лечения и обследования беременных с заболеваниями ЩЖ обусловлены физиологическими изменениями в организме женщин, которые влияют на функцию ЩЖ. Кроме этого, при лечении беременных с заболеваниями щитовидной железы необходимо учитывать влияние на плод.

Физиологические изменения в щитовидной железе во время беременности. *Тиреоидсвязывающий глобулин.* С первых недель беременности под воздействием эстрогенов увеличивается концентрация тиреоидсвязывающего глобулина. Это основной транспортный белок тиреоидных гормонов, который обычно связывает 75% циркулирующих в крови тироксина и трийодтиронина. Во время беременности повышенное количество тиреоидсвязывающего глобулина связывает тиреоидных гормонов больше, чем обычно, так как аффинность белка не изменяется. В результате нарушается равновесие между связанной и свободной фракциями тиреоидных гормонов. Уменьшение свободной фракции тироксина и развитие кратковременной гипотироксинемии запускает механизмы функциональной стимуляции ЩЖ. В первой половине беременности синтез тироксина увеличивается ежедневно на 1–3%. Равновесие между свободной и связанной фракциями тиреоидных гормонов восстанавливается, а общая фракция увеличивается, что затрудняет ее использование в качестве диагностического параметра при обследовании беременных женщин.

Повышенный уровень общих фракций тиреоидных гормонов выявляется уже на 5-й неделе беременности. Повышение концентрации продолжается до 20-й недели беременности, и затем остается неизменным до родов. После родов в течение 4–6 нед. концентрация тиреоидсвязывающего глобулина возвращается к уровню, который отмечался до беременности. Параллельно этому происходит снижение уровня тиреоидных гормонов.

Свободные фракции тиреоидных гормонов. В условиях достаточного обеспечения йодом уменьшение свободной фракции тироксина вслед за повышением уровня тиреоидсвязывающего глобулина быстро компенсируется и не имеет никаких последствий. При недостатке йода, который является необходимым компонентом тиреоидных гормонов, или тиреоидной недостаточности не происходит необходимого увеличения синтеза тиреоидных гормонов и развивается гипотироксинемия, которая неблагоприятна для развития плода, если возникает в I триместре беременности.

У проживающих в регионе с достаточным обеспечением йодом в I триместре беременности свободные фракции тиреоидных гормонов возрастают и незначительно уменьшаются к родам. Гормональные изменения, свойственные I триместру беременности, происходят в результате стимулирующего воздействия на ЩЖ со стороны хорионического гонадотропина. Обычно уровень свободной фракции тиреоидных гормонов остается в пределах референтных значений, однако у небольшой части беременных в I триместре выявляется гипертироксинемия.

У беременных без заболеваний ЩЖ в ряде случаев на фоне нормальных концентраций ТТГ выявляется снижение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов в III триместре, причина которого остается неясной. Возможно, это результат увеличения объема циркулирующей крови в конце беременности. В настоящее время отсутствуют данные о каком-либо патологическом влиянии на состояние матери и/или плода гипотироксинемии, развивающейся в III триместре.

Хорионический гонадотропин человека. После зачатия в хорионе, а затем и в синцитиотрофо-

бласте наряду с другими гормонами образуется хорионический гонадотропин, который обладает тиреостимулирующим действием. Объясняется это структурным сродством тиреотропного гормона и хорионического гонадотропина, которые оба относятся к семейству гликопротеинов. Гормоны этой группы состоят из двух субъединиц: одинаковой для всех α -субъединицы и специфичной для каждого гормона β -субъединицы. Тиреотропный гормон и хорионический гонадотропин имеют схожие по строению β -субъединицы, что позволяет хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) взаимодействовать с рецептором ТТГ. Это ведет к увеличению синтеза и секреции тиреоидных гормонов на фоне повышения его концентраций.

Уровни ТТГ и ХГЧ в первом триместре беременности зеркально отражают друг друга. На пике секреции хорионического гонадотропина в 8–10 нед. беременности выявляется минимальный уровень тиреотропного гормона. Затем происходит постепенное снижение уровня ХГЧ, которое сопровождается восстановлением концентрации ТТГ. Обычно гормональные изменения, обусловленные воздействием ХГЧ, нивелируются к концу первого триместра, но у 5% беременных сохраняются и во втором триместре.

Гормональные изменения под воздействием хорионического гонадотропина у большинства беременных происходят в пределах нормальных величин, но у 20% беременных уровень ТТГ в первом триместре снижается ниже нормы и при этом у 10% из них выявляется умеренно повышенный уровень свободного тироксина.

Биологическая активность молекул хорионического гонадотропина зависит от количества в ней остатков сиаловой кислоты и карбогидратных групп. Вероятно, из-за неоднородности фракции хорионического гонадотропина, состоящей из молекул с различной биологической активностью, не удается установить однозначную корреляцию между его концентрацией в крови, с одной стороны, и степенью подавления тиреотропного гормона и повышения уровня св.Т₄, с другой. В связи с этим иногда возникают сложности в дифференциальной диагностике между истинным тиреотоксикозом

и физиологическими изменениями, свойственными первому триместру беременности.

Влияние хорионического гонадотропина на тиреоидный статус зависит не только от его биологической активности, но и продолжительности пика концентрации. При многоплодной беременности обычно имеется более высокий уровень ХГЧ и более длительное его воздействие. Этим объясняется повышенная частота изменений тиреоидного статуса под воздействием хорионического гонадотропина у женщин с многоплодной беременностью.

Метаболизм тиреоидных гормонов в плаценте. В плаценте активно протекают процессы дейодинации тиреоидных гормонов, которые обеспечиваются дейодиназами 2-го и 3-го типов. Действие этих ферментов направлено, с одной стороны, на защиту плода от повышенного уровня тиреоидных гормонов, а с другой — на обеспечение плода молекулами йода, необходимыми ему для синтеза собственных тиреоидных гормонов. Субстратом для дейодиназы типа 2 является тироксин, который в процессе дейодирования превращается в прямой или реверсивный трийодтиронин. Активность этого фермента повышается при уменьшении количества субстрата, т.е. при гипотироксинемии у беременной, а при тиреотоксикозе активность понижается. Таким образом осуществляется защита плода от повышенного или пониженного уровня тиреоидных гормонов в организме матери. Дейодиназа типа 3 обеспечивает отщепление атома йода от тироксина и трийодтиронина, превращая их соответственно в трийодтиронин и дийодтиронин, защищая плод от повышенного уровня тиреоидных гормонов и обеспечивая его йодом. Активность дейодиназы этого типа остается неизменной на протяжении беременности, но вместе с ростом плаценты увеличивается количество этого фермента и возрастает его совокупная активность к концу беременности. Высокая скорость метаболизма тиреоидных гормонов в плаценте может быть одной из причин необходимости увеличения дозы заместительной терапии у беременных с гипотиреозом.

Обеспеченность йодом и беременность. Во время беременности увеличивается экскреция

йода вследствие ускорения фильтрации в почках. Это приводит к уменьшению внетиреоидного пула йода. В регионе без дефицита йода щитовидная железа содержит достаточное количество этого микроэлемента для восполнения потерь и обеспечения необходимого уровня синтеза тиреоидных гормонов. В условиях даже легкого йодного дефицита запасов в депо недостаточно для обеспечения растущих потребностей организма, что находит отражение вначале в физиологических приспособительных реакциях, а затем в патологических процессах. К приспособительным реакциям относятся преимущественный захват йода щитовидной железой, что проявляется уменьшением его экскреции, преимущественная секреция T_3 , что приводит к изменению соотношения T_3/T_4 , и увеличение объема щитовидной железы. В случае выраженного йодного дефицита происходит срыв адаптации и развивается гипотироксинемия или в тяжелых случаях гипотиреоз. В регионах с легким йодным дефицитом отмечается прогрессирующее повышение уровня ТТГ, обычно в пределах нормальных величин.

В условиях достаточного обеспечения йодом выявляется незначительное увеличение объема ЩЖ во время беременности за счет повышения васкуляризации этого органа. При недостатке йода объем ЩЖ увеличивается пропорционально степени выраженности йодного дефицита. После родов размер щитовидной железы постепенно уменьшается, но не возвращается к исходному уровню. У женщин, имеющих в анамнезе более трех родов, тиреоидный объем достоверно больше, чем у нерожавших.

Отражением стимуляции щитовидной железы на фоне йодного дефицита является повышение уровня тиреоглобулина, который коррелирует с объемом щитовидной железы и уровнем ТТГ. Проведение йодной профилактики с ранних сроков беременности позволяет предотвратить повышение уровня тиреоглобулина. При отсутствии йодной профилактики во время беременности повышенный уровень тиреоглобулина сохраняется на протяжении года после родов.

Формирование зоба во время беременности неблагоприятно сказывается на здоровье жен-

щины, а повышенный риск развития гипотироксинемии является угрозой для правильного формирования нервной системы плода. Все это диктует необходимость проведения йодной профилактики у беременных, проживающих на территории йодного дефицита. Использование йодированной соли не оптимально, так как многим беременным требуется ограничение соли в связи с другими медицинскими проблемами. Кроме этого в регионе, где ликвидирован йодный дефицит путем обязательного йодирования соли, у 7% беременных выявляется низкий уровень экскреции йода, свидетельствующий о недостатке этого элемента.

В связи с этим среди беременных необходимо проводить индивидуальную йодную профилактику, используя йодсодержащие поливитамины для беременных или препараты йода. По рекомендации ВОЗ беременные и женщины в период лактации должны получать 250 мкг йода в сутки.

Иммунная система и беременность. Во время беременности изменяется активность иммунной системы, что необходимо учитывать при диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Изменения иммунитета направлены на предотвращение отторжения плода, который на 50% состоит из генетически инородного белка. Точные механизмы изменения иммунной системы во время беременности не известны, но они затрагивают как клеточный, так и гуморальный иммунитет. В результате этих изменений снижается уровень аутоантител, в том числе и анти тиреоидных. Во второй половине беременности могут полностью исчезать определяемые ранее антитела к ТПО, тиреоглобулину и рецепторам ТТГ. Следствием изменения уровня антител становится уменьшение клинических проявлений болезни Грейвса, снижение уровня тиреоидных гормонов. После родов в течение года титр антител возвращается к исходному или даже превышает его, поэтому в этот период происходит развитие или обострение аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: болезни Грейвса, послеродового тиреоидита.

Факторы, стимулирующие щитовидную железу во время беременности:

- увеличение тиреоидсвязывающего глобулина;
- хорионический гонадотропин человека;
- ускоренное выведение йода;
- метаболизм тиреоидных гормонов в плаценте.

Влияние дисфункции щитовидной железы беременной на формирование плода. Тиреоидные гормоны необходимы для правильного формирования нервной системы и скелета в пренатальном периоде. Способность концентрировать йод щитовидная железа плода приобретает только к 12-й неделе беременности, а синтез собственных тиреоидных гормонов плодом начинается только с 17-й недели. Поэтому очевидно, что формирование плода на ранних этапах контролируется тиреоидными гормонами матери.

Факт проникновения тиреоидных гормонов через плаценту не вызывает в настоящее время сомнения. Исследования на животных показали, что в амниотической жидкости и тканях плода тиреоидные гормоны обнаруживаются задолго до начала функционирования щитовидной железы плода. Кроме этого, у детей с нарушением закладки щитовидной железы к моменту родов в крови присутствуют тиреоидные гормоны, составляющие около 50% от нормального уровня. В связи с этим сохранение у женщины эутиреоза на протяжении всей беременности является важным условием правильного формирования и развития плода.

Организм беременной не только обеспечивает плод тиреоидными гормонами, необходимыми для развития, особенно на ранних сроках, но и является источником йода для синтеза собственных тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Если беременность протекает в условиях йодного дефицита, то плод развивается вначале в условиях недостатка тиреоидных гормонов матери, а затем и собственных. Тяжелый йодный дефицит приводит к развитию эндемического кретинизма у плода. Менее выраженный недостаток йода проявляется отдаленными нейроинтеллектуальными расстройствами разной степени выраженности. Коэффициент интеллекта у населения, проживающего на территории легкого и средней тяжести йодного дефицита, на 10–15% ниже,

чем в йодобеспеченных регионах. Кроме этого, недостаток йода во время беременности приводит к увеличению неонатальной смертности и ухудшению соматического здоровья ребенка, отставанию роста и массы тела на первом году жизни.

Второй причиной гипотироксинемии у беременных является гипотиреоз. При некомпенсированном гипотиреозе наступление беременности затруднено, но возможно. При этом у плода выявляются разной степени выраженности психоневрологические нарушения, особенно тяжелые в случае отсутствия лечения гипотиреоза у беременной. Если же левотироксин применяется даже в субоптимальной дозе, развитие центральной нервной системы плода не страдает за счет повышения активности дейодиназы типа 2 в плаценте и головном мозге плода, защищающей его от гипотироксинемии матери. Кроме влияния на психоневрологическое развитие плода, гипотиреоз во время беременности сопровождается повышением риска невынашивания беременности, преждевременных родов, различной врожденной патологии.

Тиреотоксикоз у беременной также опасен для формирования плода и развития беременности, как и недостаток тиреоидных гормонов. При некомпенсированном тиреотоксикозе отмечается повышение частоты угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, развития различной врожденной патологии у плода. У беременных с тиреотоксикозом часто рождаются дети со сниженной массой тела. Кроме этого, на формирование плода может оказывать влияние применяемое лечение тиреотоксикоза. В частности, производные метимазола обладают тератогенным эффектом, который не коррелирует с дозой препарата. Применяемые для лечения тиреотоксикоза препараты проникают через плаценту и могут блокировать синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. В этом случае может развиваться первичный гипотиреоз, который, возникнув внутриутробно, продолжается после родов в течение нескольких недель до полного выведения препарата. Через плаценту проникают также антитиреоидные антитела, которые оказывают стимулирующее воздействие на щитовидную железу плода.

Таблица 3.18

Влияние некомпенсированной дисфункции щитовидной железы на течение беременности и формирование плода

Йодный дефицит	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Нейроинтеллектуальные нарушения Увеличение неонатальной смертности Ухудшение соматического здоровья Отставание массы тела и роста на первом году жизни	Отдаленные психоневрологические нарушения у плода Гипертензия у беременных Риск прерывания беременности Фетоплацентарная недостаточность Низкая масса тела плода	Невынашивание беременности Преэклампсия у беременной Тиреотоксический криз во время родов Преждевременные роды Низкая масса тела плода Повышенная перинатальная смертность Врожденные уродства

Развивающийся тиреотоксикоз сказывается на состоянии плода и сохраняется на протяжении нескольких недель (а иногда месяцев) после родов. На щитовидную железу плода также влияет длительно повышенный уровень тиреоидных гормонов материнского происхождения. Длительная гипертироксинемия, развивающаяся у плода вследствие проникновения T_4 через плаценту, подавляет секрецию ТТГ. После родов можно выявить изменения, свойственные вторичному гипотиреозу.

Влияние дисфункции щитовидной железы на течение беременности и плод представлено в табл. 3.18.

Влияние тиреотоксикоза у беременной на щитовидную железу плода суммировано в табл. 3.19.

Таблица 3.19

Влияние тиреотоксикоза у беременной на щитовидную железу плода

Изменения функции щитовидной железы плода при тиреотоксикозе у беременной	↔	Факторы, оказывающие влияние
Тиреотоксикоз	↔	Антитела к рецепторам ТТГ
Первичный гипотиреоз	↔	Анти тиреоидные препараты
Вторичный гипотиреоз	↔	Повышенный уровень тиреоидных гормонов у беременной

Особенности лечения гипотиреоза у беременных. Распространенность гипотиреоза среди беременных составляет 2–2,5%. Особую проблему составляют беременные, не знающие

о существовании у них заболевания щитовидной железы. Это обусловлено постепенным развитием заболевания, неспецифичностью симптомов, которые маскируются проявлениями самой беременности. В настоящее время не проводится всеобщий скрининг беременных на гипотиреоз, но рекомендуется проведение такого скрининга в группах риска.

У женщин с установленным диагнозом гипотиреоза на стадии планирования беременности необходимо достижение идеальной компенсации заболевания, которая подразумевает уровень ТТГ менее 2,5 мкЕД/мл. Достижение уровня супрессии ТТГ при планировании беременности, как предлагают некоторые авторы, нам представляется нецелесообразным, так как беременность может наступить через достаточно длительный промежуток времени, а субклинический тиреотоксикоз неблагоприятно воздействует на сердечно-сосудистую и костную системы.

Учитывая возрастающую потребность в тиреоидных гормонах с первых недель беременности, женщине, получающей заместительную терапию, требуется увеличение дозы левотироксина. Обычно требуемое увеличение составляет 50% от обычной дозы. Иногда при гипотиреозе, обусловленном аутоиммунным тиреоидитом, требуется меньшее увеличение дозы (на 30%), что объясняется частичным сохранением функционирующей ткани щитовидной железы.

В случае выявления гипотиреоза во время беременности не используют схему постепенного наращивания дозы левотироксина, а сразу назначают полную заместительную дозу, которая определяется из расчета 2,3 мкг/кг. Обычно

эта доза составляет не менее 100–150 мкг/сут. Исключением являются редкие случаи наличия сопутствующей тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы у беременной, когда достижение оптимальной дозы левотироксина проводят постепенно под контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления.

После назначения левотироксина или изменения его дозы требуется исследование уровня тиреоидных гормонов через 4 нед. Если же доза не изменяется, то контроль тиреоидного статуса следует проводить 1 раз в месяц до 20-й недели беременности, а в более поздние сроки 1 раз в два месяца. Необходимо напомнить, что при обследовании беременных нужно оценивать свободные фракции тиреоидных гормонов. Для контроля компенсации гипотиреоза недостаточно только определения ТТГ, как у небеременных женщин, требуется также исследовать уровень свободного T_4 как гормона, воздействующего на плод. Целью лечения беременных с гипотиреозом является достижение уровня ТТГ 0,5–2,5 мЕД/л, а уровня свободного T_4 в верхней половине референтных значений.

Определение уровня антитиреоидных антител у беременных с уже известным диагнозом гипотиреоза не требуется, так как это не имеет клинического значения. Исключением являются редкие случаи сохранения высокого уровня антител к рецепторам ТТГ после оперативного лечения тиреотоксикоза. В данной ситуации показано определение титра антител на сроке 26–30 нед. для выяснения риска развития тиреотоксикоза у плода, несмотря на гипотиреоз у беременной.

Во время беременности изменяется тактика ведения больных субклиническим гипотиреозом. Если в общей популяции решение о лечении субклинического гипотиреоза принимается в индивидуальном порядке, то все беременные с повышенным уровнем ТТГ подлежат обязательному лечению. При этом назначается полная заместительная доза левотироксина, как и в случае впервые выявленного манифестного гипотиреоза. Это объясняется высоким риском развития гипотироксинемии на каком-либо сроке беременности. В исследованиях было показано, что субклинический гипотиреоз может

оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности и развитие плода наравне с манифестным гипотиреозом. В связи с этим необходимо отметить, что у женщин с субклиническим гипотиреозом, желающих иметь ребенка, терапия тиреоидными гормонами должна быть начата на стадии планирования беременности.

Группы риска развития дисфункции щитовидной железы во время беременности:

- нарушения функции щитовидной железы, послеродовой тиреоидит и операции на щитовидной железе в анамнезе;
- заболевания щитовидной железы в семейном анамнезе;
- зоб;
- наличие антитиреоидных антител;
- симптомы и клинические проявления тиреотоксикоза или гипотиреоза;
- сахарный диабет 1-го типа;
- аутоиммунные заболевания;
- предшествующие облучения головы и шеи.

Алгоритм обследования и лечения беременных с гипотиреозом, развившимся до беременности, представлен на рис. 3.23.

Алгоритм обследования и лечения беременных с впервые выявленным гипотиреозом представлен на рис. 3.24.

Особенности лечения тиреотоксикоза у беременных. Тиреотоксикоз встречается у 0,2% беременных. Основной причиной тиреотоксикоза у беременных является болезнь Грейвса. В первом триместре необходимо дифференцировать болезнь Грейвса с умеренными проявлениями и транзиторный гестационный тиреотоксикоз. Это специфическое для беременности состояние, которое характеризуется повышением тиреоидных гормонов и подавлением ТТГ под воздействием хорионического гонадотропина. При этом у части беременных эти изменения сопровождаются симптомами тиреотоксикоза, такими как слабость, тошнота, рвота, отсутствие прибавки массы тела, сердцебиение, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Однако это состояние не представляет угрозы для беременности и нормального развития плода. По мере прогрессирования беременности все симптомы проходят самостоятельно, в редких случаях может потребоваться лечение, направ-

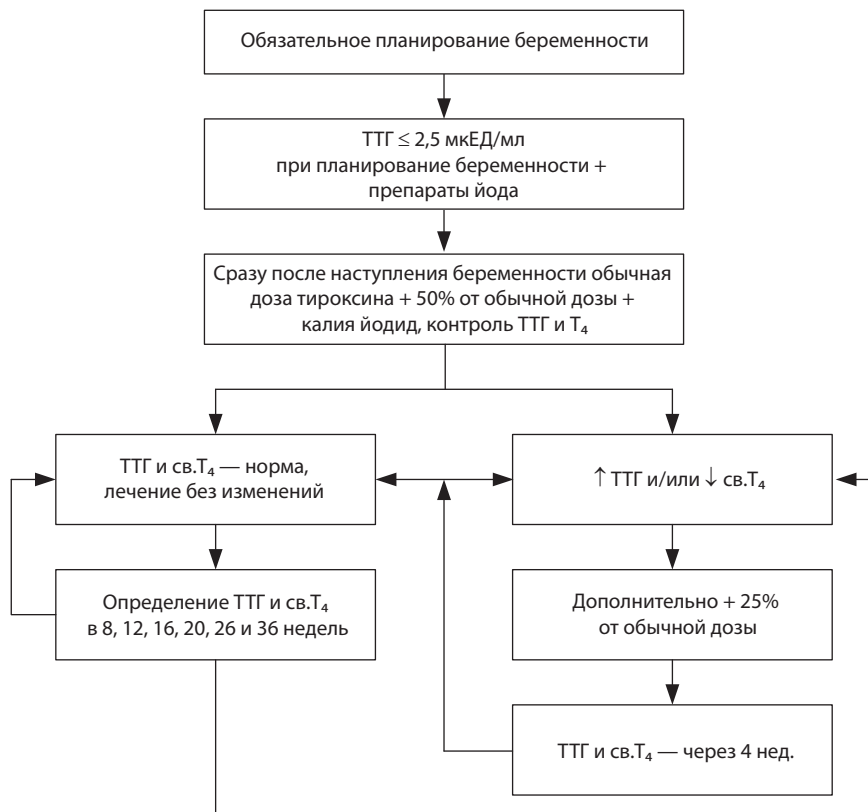


Рис. 3.23. Алгоритм обследования и лечения беременных с гипотиреозом, развившимся до беременности

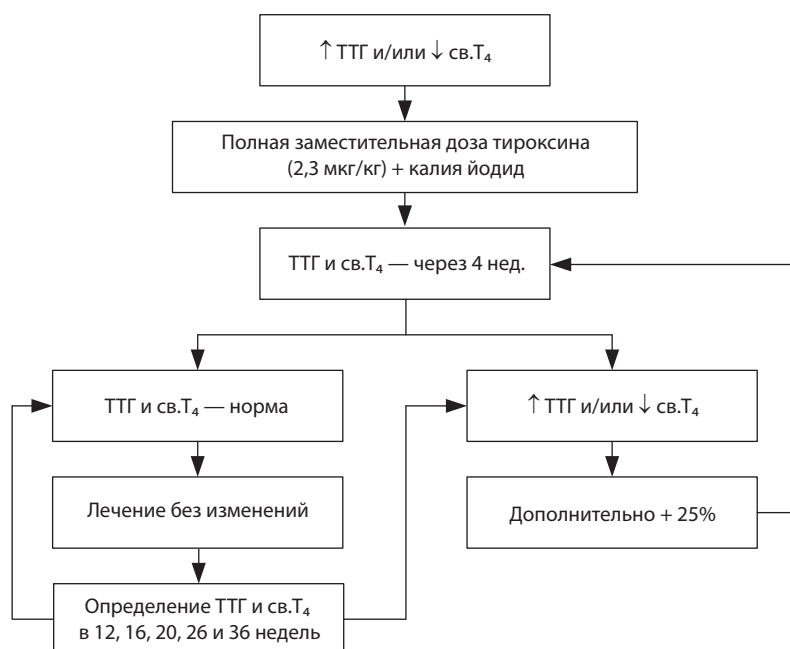


Рис. 3.24. Алгоритм обследования и лечения беременных с впервые выявленным гипотиреозом

ленное на восполнение жидкости, электролитов и питательных веществ. Крайне редко требуется назначение тиреостатических препаратов на короткий срок.

Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и транзиторного гестационного тиреотоксикоза представляет определенные трудности. На основании однократного определения уровня тиреоидных гормонов невозможно разграничить эти два состояния. Диагноз не вызывает сомнений при таких проявлениях болезни, как эндокринная офтальмопатия и претибиальная микседема, но эти состояния у беременных встречаются довольно редко. В регионе с достаточным йодным обеспечением увеличение щитовидной железы свидетельствует в пользу болезни Грейвса, но не является обязательным симптомом этого заболевания. При обследовании беременных с тиреотоксикозом в первом триместре выявление высокого титра антител к ТПО и рецепторам ТТГ позволяет дифференцировать аутоиммунное заболевание, которым является болезнь Грейвса, и транзиторный гестационный тиреотоксикоз. Однако необходимо помнить, что, во-первых, встречается бессимптомное носительство антител к ТПО, а во-вторых, нормальный уровень антител может быть обусловлен иммуносупрессивным эффектом беременности. Поэтому решающую роль в проведении дифференциальной диагностики играет повторное определение уровня тиреоидных гормонов. При транзиторном гестационном тиреотоксикозе отмечается нормализация функции щитовидной железы без всякого воздействия, а при болезни Грейвса изменения носят стойкий характер и даже прогрессируют при отсутствии лечения.

В настоящее время общепризнанным является консервативное лечение болезни Грейвса во время беременности. Используют как производные метимазола, так и пропилтиоурацил, но в первом триместре беременности предпочтение отдают последнему препарату. Обусловлено это отсутствием у пропилтиоурацила тератогенного эффекта. Производные метимазола могут быть причиной развития *aplasia cutis* и других так называемых малых эмбриопатий: атрезии хоан,

пищевода, трахеоэзофагальной фистулы, аномалий лица. Во втором и третьем триместрах целесообразно лечение тиреотоксикоза производными метимазола, так как в настоящее время накоплены данные о редком, но опасном воздействии пропилтиоурацила на печень.

Во избежание блокирования щитовидной железы плода необходимо использовать как можно меньшие, но в то же время эффективные в отношении контроля тиреотоксикоза у беременной дозы тиреостатиков. Производные метимазола назначают в начальной дозе не более 20 мг/сут, а пропилтиоурацил не более 300 мг/сут.

При снижении уровня свободного T_4 до верхней границы нормы или немного выше необходимо уменьшать дозу тиреостатических препаратов до поддерживающей, а иногда требуется полная отмена препаратов в третьем триместре беременности. Отмена препарата продиктована опасностью развития гипотироксинемии у беременной, крайне неблагоприятной для плода.

Целевое значение свободного T_4 — верхняя граница нормы или немного выше нее. Требуется достаточно частый контроль уровня свободного T_4 , который в начале лечения необходимо проводить каждые две недели, а после достижения стойкой компенсации заболевания ежемесячно.

При лечении тиреотоксикоза во время беременности не учитывается уровень ТТГ, который может оставаться подавленным на протяжении всей беременности, поэтому его можно контролировать реже, чем свободный T_4 , но не менее одного раза в триместр.

Уровень антител во время беременности не является показательным, так как в результате воздействия беременности происходит его снижение вплоть до исчезновения. Определять уровень антител к рецепторам ТТГ необходимо только в случае активного тиреотоксикоза после 20 нед. беременности для выяснения риска развития тиреотоксикоза у плода либо при необходимости проведения дифференциальной диагностики с транзиторным гестационным тиреотоксикозом.

После беременности на фоне исчезновения всех факторов, влияющих на течение аутоиммунного заболевания, обычно происходит декомпенсация болезни Грейвса, которая требует обязательного лечения. Необходимо отметить, что если для поддержания эутиреоза после беременности требуются невысокие дозы тиреостатиков (мерказолил менее 20 мг/сут), то женщина может продолжать грудное вскармливание. При необходимости применения больших доз грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Схема «блокируй и замещай» при лечении беременных с тиреотоксикозом не используется, так как при этом требуются большие дозы тиреостатических препаратов.

Таблица 3.20

Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и транзиторного гестационного тиреотоксикоза у беременных

Параметр	Болезнь Грейвса	Транзиторный гестационный тиреотоксикоз
Болезнь Грейвса в анамнезе или у ближайших родственников	+	–
Эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема	+	–
Снижение массы тела или отсутствие ее прибавки	++	+
Тремор	++	–
Пульс более 100 уд./мин	++	+
Определение тиреоидных гормонов в динамике	Прогрессирование изменений	Постепенная нормализация
Антитела к ТПО	++	+/-
Антитела к рецепторам ТТГ	+++	–
Определение ХГЧ	Соответствует срокам беременности	Повышен
Зоб	+	–

В редких случаях при лечении беременных с тиреотоксикозом требуется хирургическое вмешательство, которое предпочтительно проводить во втором триместре беременности. Лечение радиоактивным йодом во время беременности противопоказано.

Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и транзиторного гестационного тиреотоксикоза у беременных представлена в табл. 3.20.

Показания к хирургическому лечению беременных с тиреотоксикозом:

- непереносимость тиреостатических препаратов;
- необходимость применения высоких доз тиреостатиков для достижения компенсации заболевания;
- отказ беременной принимать тиреостатические препараты.

Алгоритм обследования и лечения беременных с тиреотоксикозом представлен на рис. 3.25.

Особенности лечения диффузного нетоксического зоба. Женщины с установленным диагнозом диффузного нетоксического зоба входят в группу риска развития дисфункции щитовидной железы во время беременности. Повышенный риск развития гипотироксинемии диктует необходимость контроля тиреоидных гормонов каждый триместр. Обязательно проведение йодной профилактики в дозе 250 мкг йода в сутки. При этом важна не только доза йода, но и сроки начала йодной профилактики. Идеальным является назначение препаратов йода на стадии планирования беременности или же сразу после ее наступления. В регионе с йодным дефицитом начало йодной профилактики позже, чем во втором триместре, не позволяет восполнить недостаток йода во время беременности и предотвратить поражение нервной системы плода.

В случае развития гипотироксинемии у беременных с диффузным нетоксическим зобом рекомендуется комбинированная терапия препаратами йода и левотироксином по правилам лечения гипотиреоза.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы во время беременности не имеет клини-

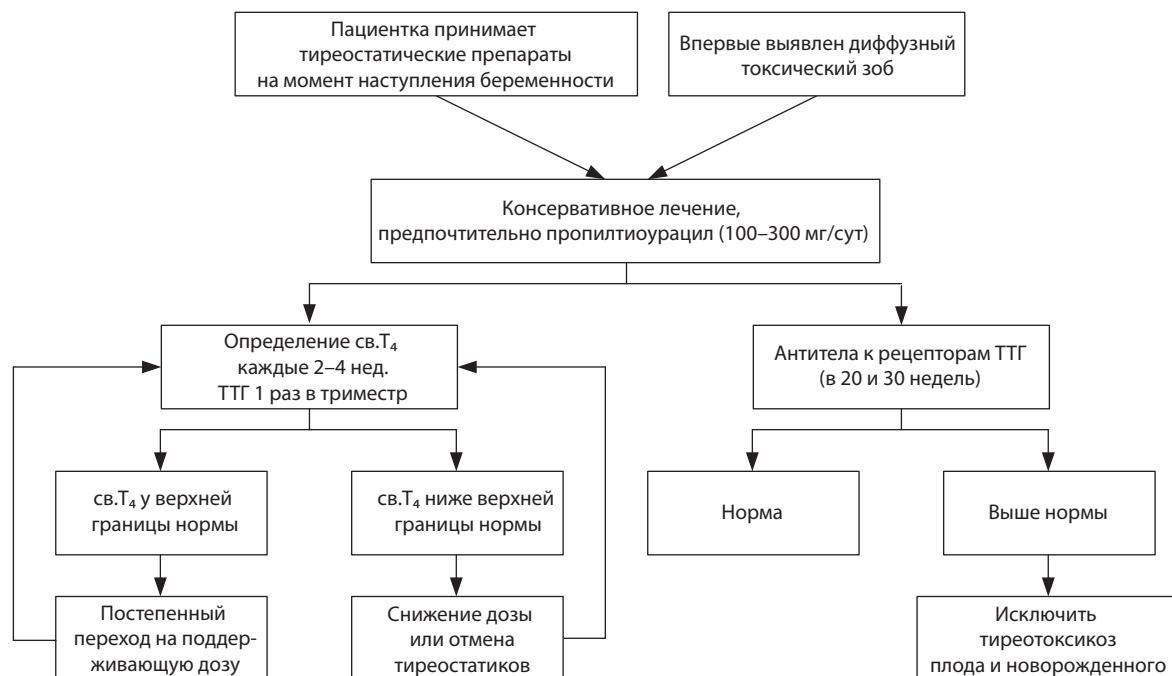


Рис. 3.25. Алгоритм обследования и лечения беременных с тиреотоксикозом

ческого значения. Однако его необходимо выполнить после родов для определения тактики дальнейшего лечения.

Алгоритм ведения беременных с диффузным нетоксическим зобом представлен на рис. 3.26.

Лечение узлового нетоксического зоба.

Узловые образования в щитовидной железе довольно часто выявляются у молодых женщин во время беременности. По некоторым данным отмечается рост узлов в щитовидной железе у женщин во время беременности или увеличение их числа как в регионах с йодным дефицитом, так и без него.

Тактика ведения беременных с узловым зобом принципиально не отличается от обычной практики. Для диагностики узлового зоба используется УЗИ и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. Не показано проведение сканирования щитовидной железы у беременных.

Показанием для пункционной биопсии является узел в щитовидной железе более 1 см, быстрый рост узла, увеличение шейных лимфатических узлов. Если результаты пункционной биопсии указывают на высокую вероятность

злокачественности узла, то показано проведение оперативного лечения во время беременности. При выявлении фолликулярных клеток с возможным злокачественным процессом опе-

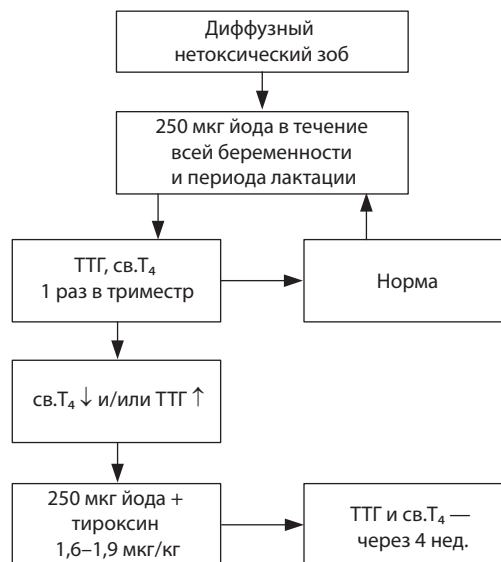


Рис. 3.26. Алгоритм ведения беременных с диффузным нетоксическим зобом



Рис. 3.27. Алгоритм обследования беременных с узлом в щитовидной железе

ративное вмешательство может быть отложено до послеродового периода. В исследованиях было показано, что проведение лечения фолликулярной неоплазии после родов не влияло существенно на прогноз, но позволяло сохранить беременность.

Алгоритм обследования беременных с узлом в щитовидной железе представлен на рис. 3.27.

Литература

- Древаль А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. — М.: Медицина, 2007. — 78 с.
- Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: Диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс, 2003. — 48 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко— М.: Литтерра, 2006. — 1072 с.
- Фадеев В.В. Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2006. — № 4. — С. 15–18.
- Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.Н. Йод и интеллектуальное развитие ребенка // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — С. 358–363.
- Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 1–47.
- Burrow G.N., Delbert A.F., Larsen P.K. Maternal and fetal thyroid function // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1072–1078.
- Chan S., Kilby M.D. Thyroid hormone and central nervous system development // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165. — P. 1–8.
- Glinor D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation to pathology // Endocrine Review. — 1997. — Vol. 18. — P. 404–414.
- Karasson F.A., Axesson O., Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy //

- J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 947–948.
- Kung A.W.C., Chau M.T., Lao T.T. et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1010–1014.
- Lazarus J.H., Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53. — P. 265–278.
- Mandel J.S., Cooper D.S. The use antithyroid drugs in pregnancy and lactation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2354–2359.
- Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L. et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 59. — P. 282–288.
- Vini L., Hyer S., Pratt B., Harner C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy // Europ. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 404–406.
- Weetman A.P. Medical progress: Graves' disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1236–1248.

3.9. Йоддефицитные заболевания (Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова)

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ), по определению ВОЗ, — это все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода.

Исторические данные. Впервые в 1275 г. Марко Поло сообщил о зобе в России. В XVI в. Парацельс установил связь между зобом и кретинизмом. В середине XIX в. французские врачи Прево и Шатен указали на связь эндемического зоба с йодной недостаточностью и в качестве эффективного средства предупреждения заболеваний щитовидной железы предложили проведение йодной профилактики. В 1980-х годах основоположник концепции йоддефицитных заболеваний австралийский ученый Бэзил Хетцель предложил базовую схему программы профилактики ЙДЗ.

Эпидемиология. Проблема йодного дефицита для нашей страны чрезвычайно актуальна, так как легкий или умеренный дефицит природного йода имеет место в подавляющем большинстве регионов страны. В Российской Федерации практически не существует регионов, население которых не было бы подвержено риску формирования ЙДЗ. На сегодняшний

день фактическое среднее потребление йода с пищей жителями России по-прежнему составляет всего 40–80 мкг/сут, что в 2–3 раза меньше установленной нормы. До настоящего времени по поводу эндемического зоба ежегодно в медицинские учреждения страны обращаются более 600 тысяч детей и около 1 млн взрослых.

Как показывают расчеты, вследствие недостаточного потребления йода около 1,5 млн жителей России могут иметь ментальные нарушения вплоть до формирования случаев неврологического кретинизма в регионах тяжелого йодного дефицита.

Этиология и патогенез. Особое биологическое значение йода заключается в том, что он является структурным компонентом тиреоидных гормонов. Недостаточное поступление йода в организм через снижение продукции йодтиронинов и йодлактонов приводит к разрыву цепи последовательных компенсаторно-приспособительных процессов адаптации щитовидной железы к дефициту йода. Недостаточная продукция йодлактонов, во-первых, активирует продукцию местных тканевых факторов роста (инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, эпидермальный ростовой фактор, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий ростовой фактор), результатом действия которых является гиперплазия тиреоцитов; во-вторых, способствует реализации цАМФ-зависимых стимулирующих эффектов ТТГ, результатом которых является гипертрофия тиреоцитов. В результате происходит увеличение тиреоидной массы и за счет реутилизации йода, преимущественной продукции трийодтиронина, ускоренной конверсии тироксина в трийодтиронин восстанавливается нормальный уровень синтеза и секреции тиреоидных гормонов. В дальнейшем, если дефицит йода сохраняется, компенсаторные возможности щитовидной железы истощаются, и даже активация синтеза ТТГ не приводит к увеличению продукции тироксина. Таким образом, недостаточное потребление йода приводит к снижению функциональной активности щитовидной железы, что и является основной причиной формирования патологических состояний, объединенных общим термином ЙДЗ.

Однако дефицит йода в окружающей среде является не единственной причиной снижения функциональной активности щитовидной железы у населения, проживающего в регионе с природным дефицитом йода. Обсуждается большое число факторов окружающей среды, как природного, так и антропогенного происхождения, способных препятствовать активному захвату йода щитовидной железой и/или оказывать выраженный антитиреоидный эффект и тем самым снижать функциональную активность щитовидной железы. Существенный вклад в снижение функции щитовидной железы у населения, проживающего в йоддефицитном регионе, может вносить еще и неблагоприятная экологическая обстановка. Следует заметить, что согласно данным последних эпидемиологических исследований, йоддефицитных и одновременно экологически неблагополучных регионов в России большинство. В подобных регионах дефицит тиреоидных гормонов проявляется быстро и более выражен. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Республике Башкортостан, было продемонстрировано, что при сопоставимом уровне йодного дефицита у детей с зобом, проживающих в экологически неблагополучном регионе, тиреоидная недостаточность более выражена (манифестный/субклинический гипотиреоз) и встречается (в 1,5–3 раза соответственно) чаще, чем у детей, проживающих в экологически чистом регионе.

Хорошо известно, что в йоддефицитных регионах степень тиреоидной недостаточности коррелирует с тяжестью йодного дефицита. В функциональном плане наиболее тяжелым последствием выраженного дефицита йода является манифестный гипотиреоз. Однако в йоддефицитных регионах манифестный гипотиреоз (повышение уровня ТТГ, снижение уровня свободного тироксина, клинические проявления гипотиреоза) развивается крайне редко и лишь при достаточно длительном и крайне тяжелом дефиците (менее 20–25 мкг/сут) йода в питании. При отсутствии каких либо врожденных тиреоидных энзимопатий в условиях легкого и даже умеренного йодного дефицита вероятность развития манифестного гипотиреоза

вследствие йодного дефицита крайне мала. Это подтверждается и данными эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы в России, согласно которым только в регионах тяжелого йодного дефицита (медиана йодурии 16–18 мкг/л) у 4,6–27% пациентов с эндемическим зобом развивается манифестный гипотиреоз.

В большинстве же регионов России, имеющих легкий или умеренный природный дефицит йода, непосредственной причиной формирования ЙДЗ является гипотироксинемия, которая, как правило, носит асимптоматический характер. При этом субклинический гипотиреоз (повышение уровня ТТГ, нормальный уровень тироксина, отсутствие клинических проявлений гипотиреоза) может иметь место в регионах выраженного йодного дефицита, но в условиях легкого природного дефицита йода встречается редко. Россия не является исключением. Так, согласно отечественным данным, в регионах с выраженным дефицитом йода (медиана йодурии 16–47 мкг/л) субклинический гипотиреоз у детей с эндемическим зобом встречается в 3–24,9% случаев, в то время как в регионах с легким дефицитом йода (медиана йодурии 72–80 мкг/л) практически в два раза реже — в 1,5–12,2% случаев. При этом распространенность субклинического гипотиреоза зависит от размеров щитовидной железы. У детей с видимым зобом субклинический гипотиреоз развивается в 2–14 раз чаще, чем у детей с первой степенью увеличения щитовидной железы по нормативам ВОЗ 2001 г. Что касается детей без явной тиреоидной патологии, то в условиях легкого природного дефицита йода (медиана йодурии 53 мкг/л) распространенность субклинического гипотиреоза в этой группе детей составляет не более 3,3%.

В то же время наличие тиреоидной недостаточности при отсутствии клинических и принятых на сегодняшний день лабораторных признаков гипотиреоза можно заподозрить при выявлении «низконормального» уровня св.Т₄ и/или «высоконормального» (больше 2 мЕД/л, но менее 4 мЕД/л) уровня тиреотропного гормона, так как у 95% здоровых лиц уровень ТТГ, отражающий эутиреоидное состояние, опреде-

ляется в пределах 0,5–2 мЕД/л. В регионе с природным легким дефицитом йода (медиана йодурии 66–71 мкг/л) «высоконормальный» уровень ТТГ встречается чаще, чем субклинический гипотиреоз, и имеет место практически у каждого пятого ребенка.

Таким образом, при недостаточном потреблении йода в развитии ЙДЗ участвует не столько гипотиреоз (в регионах легкого/умеренного дефицита йода ситуация редкая, а генез очевиден), сколько хроническая асимптоматическая гипотироксинемия.

Патогенез нарушения репродуктивной функции у женщин, проживающих в йоддефицитном регионе. Хорошо известно, что между щитовидной железой и репродуктивной системой женщины существует тесная взаимосвязь.

Тиреоидные гормоны через синтез моноаминов (дофамин, серотонин, катехоламины) и регуляцию гонадотропной функции гипофиза влияют на уровень половых гормонов. Так, гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующий эффект на дифференциацию гранулезных клеток, тормозят фолликулостимулирующую и повышают лютеинизирующую функцию гипофиза, увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам. Кроме того, тиреоидные гормоны регулируют метаболизм эстрогенов, овуляцию и функцию желтого тела. Таким образом, у женщин тиреоидные гормоны ответственны за становление репродуктивной системы, фертильность и сохранение беременности на ранних сроках.

Патогенез нарушения репродуктивной функции у женщин в йоддефицитных регионах сложный, поскольку дефицит тиреоидных гормонов нарушает синтез, транспорт, метаболизм и периферические эффекты половых гормонов.

При первичной тиреоидной недостаточности уровень лютеинизирующего гормона может не достигать овуляторного пика, что приводит к хронической ановуляции, отражением чего являются пролиферативные изменения в эндометрии и дисменорея. Наиболее частыми нарушениями менструального цикла при тиреоидной недостаточности (манифестной и асимптоматической) являются опсомено-

рея, олигоменорея и меноррагии. Кроме того, у этой группы женщин может формироваться вторичная гиперпролактинемия со всем спектром симптомов (галакторея, аменорея), характерных для гиперпролактинемического гипогонадизма.

Гипотиреоз, в том числе и субклинический, может стать причиной бесплодия.

Однако даже если при субклиническом или манифестном гипотиреозе фертильность сохранена, то у такой женщины повышены риски самопроизвольного аборта в первом триместре, невынашивания беременности, преждевременных родов, мертворождения.

В то же время нормализация функции щитовидной железы полностью восстанавливает функцию репродуктивной системы.

Патогенез ментальных нарушений у детей, рожденных в йоддефицитном регионе. На сегодняшний день хорошо известно, что одним из социально значимых последствий ЙДЗ является снижение интеллектуального потенциала населения.

По данным многочисленных исследований, показатели умственного развития населения, проживающего в условиях йодного дефицита в среднем на 13,5 баллов ниже, чем населения, проживающего в йодобеспеченных регионах.

В йоддефицитных регионах России IQ школьников находится в диапазоне низкой нормы и составляет 80–89 баллов.

Многочисленные публикации последних лет, отражающие серьезные научные исследования, позволяют определить роль щитовидной железы в процессах формирования и поддержания функциональной активности центральной нервной системы; уточнить роль гормонов щитовидной железы беременной, плода, ребенка в этих процессах; уточнить механизмы снижения интеллектуального потенциала населения йоддефицитных регионов.

Роль щитовидной железы в процессах формирования, созревания и поддержания функциональной активности центральной нервной системы. Исследования последних лет показали, что трийодтиронин, который в 80% образуется *in situ* в клетках головного мозга путем дейодизации сывороточного тироксина (при

участии дейодиназы 2-го типа), воздействуя через систему нуклеарных рецепторов, регулируя экспрессию нейрональных генов и обеспечивая синтез ряда специфических протеинов (микротубулинассоциированный протеин, изотубулин β_4 , основной протеин миелина, миелинсвязанный гликопротеин, калбиндин, инозитол 1,4,5-трифосфат рецептор, протеин-2 клеток Пуркинью, фактор роста нервов, синапсин 1, нейрогранин), играет исключительно важную роль в формировании, созревании и функциональной активности центральной нервной системы.

В первой половине беременности, когда закладываются основы интеллектуальных возможностей человека, тиреоидные гормоны, обеспечивая процессы нейрогенеза и миграции нейронов, принимают активное участие в формировании и созревании таких структур мозга, как кора, мозолистое тело, полосатое тело, улитка.

Многочисленные исследования, проведенные начиная с 40-х годов прошлого столетия, показали, что неврологические нарушения, характерные для дефицита тиреоидных гормонов в этом периоде внутриутробного развития специфичны (страдают в основном слуховая, двигательная и интеллектуальная функции), но их наличие и тяжесть варьируемы. В результате этих исследований стало очевидно, что неврологические нарушения в йоддефицитных регионах могут варьировать от классического кретинизма (дефект интеллектуального развития, глухонмота, пирамидные и экстрапирамидные нарушения) в регионах с тяжелым природным дефицитом йода до субклинических (легкие психомоторные нарушения, тугоухость, дизартрия) и пограничных состояний в регионах с умеренным/легким дефицитом йода.

Вторая половина беременности и неонатальный период также очень важны для формирования мозга ребенка. В этот период при участии тиреоидных гормонов идет процесс миелинизации нервных волокон, пролиферации нейрональных отростков, синаптогенеза, созревание мозжечка и гиппокампа. Эти процессы крайне важны для будущего ребенка, так как позволяют сформировать проводящую систему, ас-

социативные связи и характерную только для человека способность к абстрактному мышлению. Эти процессы идут при участии гормонов щитовидной железы плода, которая способна синтезировать достаточное количество йодтиронинов лишь со второй половины гестации при условии адекватной дотации йода. Кроме того, материнские тиреоидные гормоны и в этом периоде внутриутробной жизни, составляя около 20% общего пула гормонов плода, способны оказать протекторное действие.

На протяжении всей последующей жизни тиреоидные гормоны, повышая уровень обменных процессов, активизируя энергетический обмен, усиливая катехоламиновый прессорный эффект, продолжают оказывать существенное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы. Тиреоидные гормоны, повышая функциональную активность мозга, улучшая память и способность концентрировать внимание, повышают способность к обучению, в том числе и профессиональному.

Однако в регионах йодного дефицита это происходит лишь при условии хорошо налаженной и контролируемой системы йодной профилактики. В соответствии с этим даже легкий природный дефицит йода (в большинстве регионов России) несет риск интеллектуального ущерба для населения.

Доказано, что наибольший вклад в проблему снижения интеллектуального потенциала населения по причине йодного дефицита привносят гестационная гипотироксинемия, врожденный транзиторный гипотиреоз и гипотироксинемия неонатального периода.

Гестационная гипотироксинемия в генезе ментальных нарушений у детей, рожденных в йоддефицитном регионе. В настоящее время уточнена роль тиреоидных гормонов беременной в формировании ментальных функций будущего потомства. Доказан не только трансплацентарный перенос тироксина от беременной к плоду на эмбриональной стадии развития (т.е. тогда, когда щитовидная железа плода еще не функционирует), но и показано, что недостаточное поступление в первом триместре гестации тиреоидных гормонов от беременной к пло-

ду ухудшает нейроинтеллектуальный прогноз ребенка. При этом имеет значение не столько наличие манифестного гипотиреоза у матери (в регионах с умеренным/легким природным дефицитом йода ситуация редкая) сколько так называемая гестационная гипотироксинемия. Так, в регионах с природным легким дефицитом йода около 3% беременных имеют манифестный (0,5%) или субклинический (2,5%) гипотиреоз, в то время как до 10% беременных, обследованных на 20-й недели беременности, имеют гестационную гипотироксинемию. Подобные результаты получены и при проведении мониторинга эффективности региональных программ профилактики ЙДЗ в Российской Федерации. Так, в целом по России 1% беременных имеет манифестный или субклинический гипотиреоз (в сочетании с эхографическими признаками аутоиммунного тиреоидита), а 7% беременных — асимптоматическую гестационную гипотироксинемию. Полученные в последнее время сведения об особенностях функционирования щитовидной железы во время гестации позволяют объяснить высокий риск развития гипотироксинемии на фоне зоба именно у беременных. Во время беременности, когда потребность в гормонах щитовидной железы повышена (высокий уровень обменных процессов у беременной, участие ее тиреоидных гормонов в процессах эмбриогенеза), функциональные возможности железы у женщин (даже без явной тиреоидной патологии, тем более с зобом) ограничены за счет увеличивающегося потребления и повышенной почечной экскреции йода. В регионе с природным легким дефицитом йода у беременных с зобом частота гестационной гипотироксинемии практически в 3–4 раза выше, чем в популяции.

Впервые термин «гипотироксинемия беременных» был использован Е. Ман (1972) для обозначения сниженной функциональной активности щитовидной железы без клинических и нередко даже без типичных биохимических признаков гипотиреоза. Было продемонстрировано, что единственным лабораторным признаком снижения функциональной активности щитовидной железы у беременной был низкий (ниже 10-го перцентиля) уровень циркулиру-

ющего в крови свободного тироксина при нормальных значениях ТТГ. Данные показатели не противоречат друг другу, а отражают возможные особенности тиреоидного статуса женщин во время беременности. Хорошо известно, что дополнительная стимуляция щитовидной железы, как в условиях природного дефицита йода, так и в условиях повышенного расходования йода во время беременности, приводит к увеличению продукции трийодтиронина, который и определяет нормальный, а не повышенный уровень ТТГ даже при наличии достаточно низкого уровня тироксина. В подтверждение того, что низкий уровень тироксина в период гестации свидетельствует о сниженной функциональной активности щитовидной железы, были представлены следующие факты. Именно в этой группе беременных чаще выявлялся типичный спектр патологических состояний, характерных для гипотиреоза: спонтанные аборт, преждевременные роды. Именно у этих женщин не только чаще рождались дети с врожденными пороками развития, но и практически каждый третий ребенок имел легкие психомоторные нарушения.

Возможность развития гипотироксинемии у беременной и ее роль в нарушении формирования ментальных функций у потомства широко обсуждается и в современной литературе. G. Morreale de Escobar и соавт. (2000) в своих исследованиях показали, что ключевым фактором нарушения психомоторного развития ребенка является именно гипотироксинемия, т.е. низкий уровень тироксина, а не уровень ТТГ или низкий уровень трийодтиронина у беременных. Связь гестационной гипотироксинемии с психомоторными нарушениями демонстрируют и другие оригинальные работы. Так, в условиях легкого природного дефицита йода 50–70% детей от матерей с гестационной гипотироксинемией имеют психомоторные нарушения, что может составлять в общей сложности 1 случай на 20 новорожденных. Согласно нашим данным, в регионе с природным легким дефицитом йода практически у каждой пятой женщины (в 20,4% случаев) в первом триместре беременности выявляется гестационная гипотироксинемия, которая ухудшает значения коэф-

фициента психического развития у детей первого года жизни в среднем на 4–8 баллов за счет снижения показателей развития таких важных нервно-психических функций, как моторная и познавательная. Более того, на сегодняшний день сформулирована концепция о новом клиническом индикаторе гестационной гипотироксинемии в йоддефицитных регионах. Таковым, по мнению F. Vermiglio и соавт. (2004), можно считать распространенный в практике детского невропатолога синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей младшего возраста. Как показали экспериментальные данные, дефицит тиреоидных гормонов на этом этапе внутриутробного развития приводит к гистологическим изменениям и уменьшению массы головного мозга, что делает дефекты в развитии мозга необратимыми.

Таким образом, гестационная гипотироксинемия наиболее опасна в плане формирования у будущего ребенка неустранимой (не поддающейся лечению) интеллектуальной недостаточности.

Врожденный транзиторный гипотиреоз в генезе ментальных нарушений у детей, рожденных в йоддефицитном регионе. В настоящее время в литературе достаточно полно освещены вопросы этиологии, распространенности, диагностики, лечения и значения для интеллектуального прогноза перманентной формы врожденного гипотиреоза. Стойкое снижение функциональной активности щитовидной железы плода (перманентная форма врожденного гипотиреоза) начиная с этого этапа внутриутробной жизни приводит к нарушению процессов миелинизации. Однако благодаря тому, что миелинизация продолжается и в неонатальном периоде жизни, своевременное выявление (путем неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз) и срочная терапевтическая коррекция (старт терапии препаратом левотироксина не позднее двухнедельного возраста) позволяет полностью восстановить этот процесс. Так, на сегодняшний день обоснованно считается, что перманентная форма врожденного гипотиреоза — это самая частая из предотвратимых причин задержки умственного развития у детей.

Однако в йоддефицитных регионах перманентная форма встречается в 6–10 раз реже, чем транзиторная форма врожденного гипотиреоза, которая формируется во второй половине беременности в связи с недостаточным поступлением йода в щитовидную железу плода. Транзиторная гипотироксинемия плода может нарушать процессы миелинизации нервных волокон и синаптогенеза, негативно влияя на формирование важных составляющих интеллекта будущего ребенка. У детей, перенесших врожденный транзиторный гипотиреоз, общий, вербальный, невербальный IQ на 7–14 баллов ниже (в первую очередь за счет ухудшения показателей интеллектуальных операций, характеризующих уровень наглядно-образного и логического мышления), чем у детей, имевших нормальную функцию щитовидной железы во внутриутробном и неонатальном периодах жизни. Кроме того, имеется прямая корреляционная связь между уровнем тироксина в неонатальном периоде жизни и индексом невербального интеллекта у детей, перенесших врожденный транзиторный гипотиреоз. Чем ниже в неонатальном периоде жизни уровень тироксина, тем значительнее интеллектуальный дефект, сформировавшийся во внутриутробном периоде жизни у детей этой группы.

Гипотироксинемия неонатального периода в генезе ментальных нарушений у детей, проживающих в йоддефицитном регионе. Помимо формирования гестационной гипотироксинемии и врожденного транзиторного гипотиреоза, наличие дефицита йода на протяжении всей беременности препятствует также формированию достаточных запасов йода в щитовидной железе ребенка, а отсутствие адекватной йодной профилактики и в неонатальном периоде усугубляет дефицит данного микроэлемента. Таким образом, формируется гипотироксинемия неонатального периода. Так как в неонатальном периоде жизни продолжается процесс формирования мозга, то отсутствие адекватного количества тиреоидных гормонов из-за недостаточного поступления йода и в этот период жизни может приводить к интеллектуальной недостаточности у ребенка. Так, согласно нашим данным, в возрасте 6 мес. эти дети представляют

группу риска по задержке нервно-психического развития, коэффициент психического развития у них ниже, чем у детей, чьи матери, проживая в условиях легкого йодного дефицита, с ранних сроков гестации и весь период лактации принимали йодсодержащие препараты, и составляет 88 баллов. В то же время йодная профилактика с ранних сроков гестации и продолжающаяся в неонатальном периоде жизни способна улучшить развитие познавательных функций у ребенка на 4–5 баллов.

Постнатальная гипотироксинемия в генезе ментальных нарушений у детей, проживающих в йоддефицитном регионе. Снижение уровня тиреоидных гормонов в постнатальном периоде жизни снижает интеллектуальную работоспособность человека и его способность к обучению.

Если оценить степень выраженности врожденного дефекта в развитии головного мозга ребенка позволяет индекс невербального интеллекта (индекс, свободный от влияния культуры, обучения, социального опыта), то оценить интеллектуальную работоспособность ребенка позволяет анализ познавательной сферы и ее составляющих: внимания, слухового и зрительного восприятия, памяти, аналитико-синтетических процессов, оперативности принятия решений. В регионах с легким/умеренным дефицитом йода сниженную интеллектуальную работоспособность имеют 85% детей в возрасте 8–9 лет, в первую очередь за счет снижения показателей, характеризующих такие нарушения познавательной сферы, как внимание, восприятие, мышление. Более того, между уровнем тироксина и основными показателями интеллектуально-мнестической сферы имеется положительная, а между объемом щитовидной железы и теми же показателями отрицательная корреляционная связь. Это свидетельствует не только об участии асимптоматической гипотироксинемии в генезе нарушений интеллектуально-мнестической сферы у детей, но и о том, что именно гипотироксинемия на фоне зоба может стать причиной снижения интеллектуального потенциала населения йоддефицитного региона. В то же время адекватная йодная дотация (при условии достаточной концентрации

тиреоидных гормонов в период внутриутробной жизни) в этой группе пациентов всегда оказывается эффективной. Так, согласно данным Л.А. Щеплягиной с соавт. (2005), даже 6-месячная дотация йода в дозе 100 мкг/сут позволяет в 10 раз уменьшить долю детей, имеющих низкий уровень интеллектуальной работоспособности в школе.

Итак, ведущую роль в формировании ментальных нарушений у детей, проживающих в йоддефицитных регионах, играет асимптоматическая гипотироксинемия, представленная в первую очередь такими значимо ухудшающими интеллектуальный прогноз формами, как гестационная гипотироксинемия и транзиторная гипотироксинемия плода и новорожденного.

Таким образом, в регионах йодного дефицита с любым уровнем недостаточного потребления йода может иметь место снижение интеллектуального потенциала населения. В регионах тяжелого йодного дефицита, наряду с очень низким уровнем интеллекта у большинства населения, периодически могут рождаться дети с эндемическим кретинизмом. В Республике Тыва — в регионе умеренного/тяжелого природного дефицита йода — распространенность эндемического кретинизма составляет 0,8%. Однако и в регионах легкого йодного дефицита за относительно короткий промежуток времени (с конца 1970-х годов), пока отсутствовала или была неадекватной йодная профилактика, IQ детей оказался ниже нормальных показателей на 11–18 баллов. Это серьезные потери интеллекта нации, так как они могут стать причиной снижения темпов экономического и духовного развития страны. Все это свидетельствует о необходимости создания эффективной системы йодной профилактики в стране.

Патологическая анатомия. При недостаточном поступлении йода щитовидная железа увеличена в размерах. Гистологически выявляется коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб. При неврологическом кретинизме наблюдается снижение массы головного мозга с уменьшением числа и размеров нейронов, уменьшение ветвления дендритов и образования межнейронных связей, а также нарушение структуры и организации нейронных

интрацитоплазматических микротубул, биохимические дефекты синапсом и повреждение нуклеарных и цитоплазматических T_3 -рецепторов.

Клиническая картина. Спектр ЙДЗ широк и хорошо известен (табл. 3.21). Из всего спектра ЙДЗ наиболее частым и известным является эндемический зоб и его последствия (узлообразование, функциональная автономия щитовидной железы и др.). Однако наиболее значимы в социальном плане ЙДЗ, приводящие к нарушению ментальных функций у детей и репродуктивной функции у женщин, что ухудшает демографические показатели в стране, снижает интеллектуальный потенциал нации и тем самым негативно влияет на экономический прогноз развития общества в целом.

Таблица 3.21

Спектр ЙДЗ (ВОЗ, 2001)

Период жизни	Потенциальные нарушения
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: – умственная отсталость – глухонмота – косоглазие Микседематозный кретинизм: – умственная отсталость – гипотиреоз – карликовость Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Диагноз. При первичном эпидемиологическом обследовании региона, согласно рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD (1994), ин-

дикаторами не только наличия, но и тяжести зобной эндемии являются такие показатели, как распространенность зоба и медиана йодурии у детей препубертатного возраста, распространенность неонатальной гипертиреотропиемии (ТТГ > 5 мЕД/л) и медиана тиреоглобулина (табл. 3.22).

Оценка размеров щитовидной железы. Согласно представленным критериям, увеличение размеров ЩЖ более чем у 5% детей препубертатного возраста свидетельствует о наличии в данном регионе зобной эндемии. Распространенность зоба в популяции можно оценивать как пальпаторным, так и ультразвуковым методом исследования ЩЖ. Традиционным методом определения размеров щитовидной железы как при проведении эпидемиологических исследований, так и в клинической практике является пальпация.

Классификация размеров ЩЖ по данным пальпации (ВОЗ, 1994) – см. п. 3.2 «Синдром тиреотоксикоза».

Однако пальпация – не вполне надежный метод определения размеров ЩЖ, особенно на начальных стадиях заболевания. На результаты пальпаторного исследования ЩЖ оказывают влияние возраст исследуемого, строение шеи, толщина мышц и подкожного жирового слоя, расположение щитовидной железы. Кроме того, могут возникать сложности при сопоставлении размеров пальпируемой ЩЖ с фалангой большого пальца обследуемого. Ошибка измерения при этом может достигать 30% и выше.

На сегодняшний день самым объективным методом оценки размеров щитовидной железы является эховолюмометрия. Ультразвуковой метод существенно превышает точность пальпации в определении размеров щитовидной железы, что важно как для оценки распространенности, так и для контроля лечения и профилактики зоба. Тиреоидный объем рассчитывается по формуле J. Brunn (1981). Расчет объема щитовидной железы см. в п. 3.2 «Синдром тиреотоксикоза».

До настоящего времени остается интенсивно изучаемым вопрос о нормативах тиреоидного объема у детей. Подтверждением тому является то, что только за последние годы нор-

Таблица 3.22

Индикаторы и критерии тяжести зобной эндемии (ВОЗ, 1994)

Индикатор	Референтная популяция	Степень тяжести		
		легкая	умеренная	тяжелая
Зоб (щитовидная железа > 0 ст.), %	ДПВ*	5,0–19,9	20,0–29,9	≥ 30,0
Тиромегалия (объем > 97-го перцентиля), %	ДПВ*	5,0–19,9	20,0–29,9	≥ 30,0
ТТГ цельной крови > 5 мЕД/л	Новорожденные	3,0–19,9	20,0–39,9	≥ 40,0
Медиана тиреоглобулина, мкг/л	Д+В**	10,0–19,9	20,0–39,9	≥ 40,0
Медиана йодурии, мкг/л	ДПВ*	50–99	20–49	< 20

* Дети препубертатного возраста (6–12 лет).

** Дети и взрослые.

Таблица 3.23

Нормативы тиреоидного объема в зависимости от площади поверхности тела и пола детей (97-й перцентиль)

ППТ, м ²	1997 г.		2001 г.		2003 г.	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
0,7	—	—	—	—	2,62	2,56
0,8	4,7	4,8	3,3	3,4	2,95	2,91
0,9	5,3	5,9	3,8	4,2	3,32	3,32
1,0	6,0	7,1	4,2	5,0	3,73	3,79
1,1	7,0	8,3	5,0	5,9	4,2	4,32
1,2	8,0	9,5	5,7	6,7	4,73	4,92
1,3	9,3	10,7	6,6	7,6	5,32	5,61
1,4	10,7	11,9	7,6	8,4	5,98	6,4
1,5	12,2	13,1	8,6	9,3	6,73	7,29
1,6	14,0	14,3	—	—	7,57	8,32
1,7	15,8	15,6	—	—	—	—

мативы тиреоидного объема у детей пересматривались ВОЗ трижды: в 1997, 2001 и 2003 г. (табл. 3.23).

Расчет всех представленных нормативов тиреоидного объема проводился на детской популяции, проживающей в условиях достаточного йодного обеспечения. В отечественном здравоохранении в соответствии с консенсусом 1999 г. «Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, лечение и профилактика» официально были рекомендованы к использованию, как для эпидемиологических исследований, так и для клинической практики, нормативы тиреоидного объема, предложенные F. Delange в 1997 г.

Однако вскоре (Цюрих, март 2000 г.) в ходе проведенной специальной научной экспертизы, было установлено, что в 1997 г. при измерении линейных размеров щитовидной железы использовались методологические подходы, искажающие результаты эховолуметрии у детей в сторону завышения. Было установлено, что нормативы 1997 г. слишком высоки, не отражают реальную норму и их использование возможно только при условии коррекции — путем умножения величины 97-го перцентиля на поправочный коэффициент 0,71.

В 2001 г. ВОЗ и ICCIDD предложили к использованию обновленную версию официальных стандартов тиреоидного объема у детей.

Вслед за этим в отечественном здравоохранении в соответствии с консенсусом 2001 г. «Аутоиммунный тиреоидит у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению» официально были рекомендованы к использованию, как для эпидемиологических исследований, так и для клинической практики, нормативы тиреоидного объема, предложенные ВОЗ в 2001 г. При этом отечественные эпидемиологические исследования, в которых при оценке тиреоидного объема у детей препубертатного возраста использовались нормативы ВОЗ (2001), демонстрировали соответствие трех основных индикаторов зобной эндемии (частота зоба, тиромегалии и неонатальной гипертиреотропинемии) по критерию тяжести.

Вместе с тем в конце 2003 г. – начале 2004 г. тем же авторским коллективом была опубликована новая версия верхней границы нормальных величин тиреоидного объема у детей. Эти величины были получены при обследовании 3529 детей, проживающих на территории 6 стран мира, длительно (на протяжении ряда десятилетий) обеспеченных достаточным (медиана йодурии 203 мкг/л) количеством йода. Сами референсные значения тиреоидного объема, предложенные в качестве нового критерия нормы, оказались на 20% ниже, чем в официальной предыдущей версии экспертной комиссии. При этом сами эксперты ВОЗ, не исключая возможность разработки универсального шаблона ультразвуковых размеров щитовидной железы для детского населения разных уголков планеты, называют возможные причины столь существенных различий тиреоидного объема у детей йодобеспеченных регионов: генетические отличия роста и развития детей; особенности питания, различия в обеспечении йодом (колебания медианы йодурии от 118 мкг/л до 288 мкг/л; при этом йодурия менее 100 мкг/л в 16,2% образцов, более 300 мкг/л в 25,3% образцов).

Первый отечественный опыт использования этих нормативов на практике был скорее негативным, так как продемонстрировал явное несоответствие частоты тиромегалии по критерию тяжести частоте зоба по данным пальпации и чувствительному индикатору зобной эндемии — частоте неонатальной гипертиреотропи-

немии. Оценка объема щитовидной железы по нормативам ВОЗ (2003) явно превышала напряженность зобной эндемии, так как по новому стандарту нормы распространенность тиромегалии оказалась практически в два раза выше, чем установленная не только по нормативам ВОЗ (2001), но и по данным пальпации. Кроме того, дети с диагностированным по нормативам 2001 г. йододефицитным зобом отличались по функциональному состоянию гипофизарно-тиреоидной системы (медиана ТТГ 2,26 мкЕД/мл) в худшую сторону не только от детей, имеющих нормальные размеры щитовидной железы (медиана ТТГ 1,35 мкЕД/мл, $p = 0,000$), но и от детей, имеющих зоб по нормативам ВОЗ 2003 г. (медиана ТТГ 2 мкЕД/мл, $p = 0,000$). Бесспорно, полученные данные имеют клиническое значение. Пациенты этой группы нуждаются не только в своевременной верификации диагноза, но и в проведении адекватной терапии йодсодержащими препаратами. Без нормализации размеров и, следовательно, функции щитовидной железы нельзя предупредить в этой группе пациентов формирование других ЙДЗ. Таким образом, сравнительный анализ нормативов тиреоидного объема у детей (ВОЗ, 1997, 2001 и 2003 гг.) показал, что применение нормативов ВОЗ 2001 г. как референсного стандарта при оценке тиреоидного объема у детей не только выявляет соответствие трех основных индикаторов зобной эндемии по критерию тяжести, но и позволяет судить об опасности развития в регионе ЙДЗ. На сегодняшний день именно эта версия ВОЗ нормативов тиреоидного объема у детей представляется наиболее удачной с точки зрения их внедрения как для эпидемиологических исследований, так и для применения в клинической практике.

Неонатальная гипертиреотропинемия (ТТГ > 5 мЕД/л). Другим чувствительным индикатором зобной эндемии является частота неонатальной гипертиреотропинемии. Новорожденные из регионов зобной эндемии, где имеет место негативное влияние дефицита йода и/или других струмогенных факторов внешней среды на щитовидную железу плода, могут иметь тиреоидную недостаточность. Индикатором тиреоидной недостаточности у новорож-

денных является уровень тиреотропного гормона в цельной крови выше 5 мЕД/л. Неонатальная гипертиреотропиемия (ТТГ > 5 мЕД/л) выявляется при мониторинге уровней ТТГ, выполняемом в рамках программы скрининга врожденного гипотиреоза. Оценка частоты неонатальной гипертиреотропиемии имеет несомненное экономическое преимущество перед всеми индикаторами зобной эндемии, так как не требует дополнительных средств, кроме тех, которые уже затрачены на проведение программы скрининга врожденного гипотиреоза. В йоддефицитных регионах в отсутствие адекватной йодной профилактики число новорожденных, имеющих уровень ТТГ в цельной крови 5 мЕД/л, превышает 3%.

Медиана тиреоглобулина. Одним из индикаторов зобной эндемии является показатель медианы тиреоглобулина. На сегодняшний день технически решен вопрос определения концентрации тиреоглобулина в пятне капиллярной крови, нанесенной на фильтровальную бумагу, и определены референсные пределы этого параметра. В то же время определение тиреоглобулина в сухом пятне капиллярной крови при эпидемиологическом обследовании региона пока не получило коммерческой проработки.

Медиана йодурии у детей препубертатного возраста. Учитывая, что самой распространенной причиной зобной эндемии является дефицит йода в окружающей среде, при эпидемиологическом обследовании региона в обязательном порядке оценивается медиана йодурии у детей препубертатного возраста — прямой показатель йодного обеспечения населения.

Известно, что более 80% йода выводится из организма почками и следовательно концентрация йода в моче достаточно точно отражает величину его потребления с пищей. При недостаточном поступлении в организм йод будет использоваться многократно, и йодурия будет снижаться. Концентрация йода в разовой порции мочи коррелирует с уровнем йода в суточной моче и отражает поступление йода в организм на момент исследования. По причине высокой вариабельности концентрации йода в моче в течение дня у отдельных лиц данный показатель используется лишь на по-

пуляционном уровне в виде медианы йодурии у детей препубертатного возраста. Исследование йодурии — общепризнанный метод, позволяющий определить степень йодного обеспечения населения и оценить этиологическую роль дефицита йода в развитии зобной эндемии (табл. 3.24).

Таблица 3.24

Обеспеченность йодом в зависимости от медианы йодурии у детей препубертатного возраста

Медиана йодурии, мкг/л	Обеспеченность йодом детей препубертатного возраста
< 20	Тяжелый дефицит йода
20–49	Дефицит йода средней тяжести
50–99	Легкий дефицит йода
100–200	Нормальный уровень потребления йода
201–299	Умеренно повышенное потребление йода
> 300	Избыточное потребление йода

Согласно рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, при оценке йодного обеспечения детей препубертатного возраста необходимо учитывать не только показатель медианы, но и частотное распределение проб йодурии (до 20 мкг/л, от 20 до 49 мкг/л, от 50 до 99 мкг/л, от 100 до 299 мкг/л), выраженное в процентах.

У детей препубертатного возраста о нормальном уровне потребления йода будет свидетельствовать медиана йодурии более 100 мкг/л, при условии, что показатель йодурии выше 100 мкг/л имеют более 50%, а ниже 50 мкг/л — менее 20% обследованных.

Оценка обеспеченности йодом детей препубертатного возраста требует проведения продольного обследования репрезентативной выборки. Рекомендующим методом обследования является многоэтапный «пропорциональный генеральной совокупности» кластерный отбор. При эпидемиологическом обследовании региона наиболее эффективным и обоснованным с практической точки зрения является проведение 30-кластерного исследования (в каждом кластере не менее 30 детей в возрасте от 6 до 12 лет при первичном и не менее 10 детей при

обследовании региона на фоне йодной профилактики) на базе школ.

Нормативы уровня ТТГ в сыворотке крови. Хорошо известно, что определение уровня ТТГ в крови является на сегодняшний день опорным тестом в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы. Определение уровня ТТГ в крови позволяет своевременно выявлять любое нарушение функции щитовидной железы, в том числе и на этапе асимптоматической гипотироксинемии. Повышение уровня ТТГ в крови служит наиболее ранним лабораторным признаком не только явной, но и угрожаемой тиреоидной недостаточности. Традиционно считают, что уровень ТТГ в крови выше 4–5 мЕД/л свидетельствует о снижении функции щитовидной железы. В то же время Национальная академия клинической биохимии (США) рекомендует снизить норматив верхнего предела уровня ТТГ в крови с 4 до 2,5 мЕД/л. Основанием к рекомендации послужили результаты эпидемиологического исследования NHANES III, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц, получающих адекватную йодную профилактику, уровень ТТГ в крови выше 2,5 мЕД/л определялся не более чем в 5% случаев.

Кроме того, показатели лабораторных тестов и ряд клинических признаков свидетельствуют о том, что уровень ТТГ в крови от 2 до 4 мЕД/л отражает наиболее раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность.

Так, взрослые, имеющие уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л, демонстрируют гиперэргический ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином, и в последующем у них чаще диагностируется манифестный гипотиреоз. Кроме того, у взрослых подобный уровень ТТГ в крови ассоциирован с повышенным риском гиперхолестеринемии, эндотелиальной дисфункции, гипоэстрогенемии, а у беременных (наиболее уязвимой части населения в плане формирования ЙДЗ) с невынашиванием беременности и гипотироксинемией в первом триместре гестации.

Не только взрослые, но и дети, имеющие уровень ТТГ в крови больше 2 мЕД/л, но меньше 4 мЕД/л, демонстрируют клинические призна-

ки и показатели лабораторных тестов, свидетельствующие о снижении у них функционального резерва щитовидной железы. У 94,1% детей этой группы наблюдается гиперэргический ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином. Дети данной группы имеют более высокие концентрации атерогенных фракций липидов. Девушки-подростки с подобным уровнем ТТГ в крови имеют признаки возрастной незрелости матки и гонад, склонность к полименорее, более низкий уровень эстрадиола в крови и практически в каждом втором случае менструальную дисфункцию по типу опсоменореи.

Очевидно, что тиреоидная недостаточность имеет свою эволюцию. В йоддефицитных регионах ее можно представить следующим образом:

- 1) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л, при этом клинические признаки гипотиреоза отсутствуют;
- 2) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4–5 мЕД/л, при этом также отсутствуют клинические симптомы гипотиреоза;
- 3) сниженный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4–5 мЕД/л в сочетании с клиническими признаками гипотиреоза.

Две последние стадии тиреоидной недостаточности хорошо известны и классифицируются соответственно как субклинический и манифестный гипотиреоз. В то же время нет единого общепринятого термина, характеризующего уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л. Это вполне объяснимо, так как вопросы терминологии всегда являются самыми сложными. В англоязычной литературе уровень ТТГ в традиционных нормальных пределах, но более 2 мЕД/л, обозначают следующими терминами: *high-normal TSH*, *very mild thyroid failure*, *a lessened thyroid reserve*, *mildest form of subclinical hypothyroidism*; в отечественной литературе — «высоконормальный ТТГ», «минимальная тиреоидная недостаточность». Однако с позиции современного состояния вопроса наиболее точно характеризует самую раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность термин «минимальная тиреоидная недостаточность».

Функциональные резервы щитовидной железы при уровне ТТГ от 2 до 4 мЕД/л следует оценивать в зависимости от ее размеров и факта беременности.

У лиц без зоба уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л свидетельствует о том, что при нормальных размерах щитовидная железа не способна обеспечить адекватную продукцию тиреоидных гормонов. В этой группе лиц подобный уровень ТТГ отражает готовность включения компенсаторных механизмов, приводящих к увеличению размеров щитовидной железы и к нормализации уровня тиреоидных гормонов, т.е. данная степень тиреоидной недостаточности будет носить транзиторный характер.

В то же время у лиц с длительно существующим зобом уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л свидетельствует о том, что увеличение размеров щитовидной железы не привело к ликвидации гипотироксинемии, т.е. не был достигнут необходимый уровень продукции тиреоидных гормонов. В этой группе лиц данная степень тиреоидной недостаточности будет носить перманентный характер, вероятно, по причине легкого генетического дефекта морфо- или гормоногенеза.

У беременных уровень ТТГ от 2 до 4 мЕД/л в первом триместре гестации является отражением низкого/нормально-низкого уровня свободного тироксина, т.е. служит индикатором гестационной гипотироксинемии.

Серьезным аргументом против признания новых нормативов ТТГ как зарубежные, так и отечественные авторы считают опасность расширения показаний для верификации гипотиреоза и необходимость лечения такого пациента препаратами левотироксина.

Однако только две группы лиц с подобным уровнем ТТГ нуждаются в назначении препаратов левотироксина. Это в первую очередь беременные с уровнем ТТГ в первом триместре гестации > 2 мЕД/л, т.е. имеющие гестационную гипотироксинемиию. Кроме того, назначение препаратов левотироксина потребуют лица, подвергающиеся воздействию других (кроме недостатка йода) струмогенных факторов внешней среды или имеющие более выраженные, генетически обусловленные дефекты

морфо-генеза или гормоногенеза щитовидной железы. Однако и это потребуются в крайне редких случаях.

В то время как подавляющее большинство лиц, проживающих в йоддефицитном регионе и имеющих подобный уровень ТТГ в крови, не нуждаются в лечении препаратами левотироксина, а лишь требуют проведения адекватной йодной профилактики. Адекватная йодная профилактика у большинства из них способна поддерживать эутиреоидное состояние на протяжении всей жизни. В противном случае в регионах с умеренным и/или легким дефицитом йода (большинство регионов России) именно данная степень тиреоидной недостаточности будет по-прежнему встречаться часто (практически у каждого 2–4 жителя) и определять формирование ЙДЗ.

Сужение диапазона нормы уровня ТТГ в крови от 0,5 до 2–2,5 мЕД/л и внедрение этих нормативов в практику здравоохранения является необходимым условием для оптимизации ранней диагностики, профилактики, лечения гипотироксинемии и следовательно ликвидации ЙДЗ в России.

Лечение. *Лечение гестационной гипотироксинемии.* В йоддефицитных регионах в условиях неадекватной йодной профилактики не менее остро, чем вопрос о необходимости коррекции проводимых профилактических мероприятий, встает вопрос о возможностях медикаментозной коррекции гестационной гипотироксинемии. Безусловно, исключительная роль нормального уровня тироксина у беременной в первом триместре гестации для формирования и созревания центральной нервной системы будущего ребенка определяет необходимость быстрой (в течение 7–10 дней) и эффективной коррекции гестационной гипотироксинемии. Препараты йода в данной ситуации не являются адекватным методом профилактики ментальных нарушений у детей, так как не способны в максимально короткий срок нормализовать уровень тироксина у беременной. Подобным эффектом обладают лишь препараты левотироксина. Их назначение (не позднее 9-й недели гестации) беременным с гестационной гипотироксинемией (в среднем из расчета 1,2 мкг/кг)

быстро нормализует уровень тироксина, что позволяет их потомству иметь нормальные показатели психомоторного и интеллектуального развития.

Лечение гипотиреоза во время беременности. Наличие гипотиреоза во время беременности может представлять угрозу как для самой женщины (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности), так и для ее будущего ребенка (ментальные нарушения, врожденные пороки развития). При гипотиреозе вероятность рождения здорового ребенка крайне мала, что и определяет необходимость еще в прегравидарном периоде оценить функциональное состояние щитовидной железы (определить уровень свободного тироксина и ТТГ в сыворотке крови) у женщины, планирующей беременность. В идеале гипотиреоз должен быть выявлен и компенсирован назначением препаратов левотироксина до наступления беременности. В прегравидарном периоде заместительная доза препаратов левотироксина при манифестной форме гипотиреоза ориентировочно составляет 1,5–1,7 мкг/кг, при субклинической форме — 1,0 мкг/кг идеальной массы тела. Препарат принимается один раз в день за 30–40 мин до завтрака. Оценка адекватности дозы левотироксина проводится каждые 4–6 нед. по уровню ТТГ в сыворотке крови. За целевые значения (отражающие эутиреоидное состояние щитовидной железы) принимается уровень ТТГ от 0,5 до 2 мЕД/л. На время подбора адекватной дозы препаратов левотироксина рекомендуется контрацепция.

Беременность можно планировать только при медикаментозной компенсации гипотиреоза. Сразу после установления факта беременности дозу левотироксина следует немедленно увеличить в среднем на 50%, так как этот период жизни женщины (высокий уровень обменных процессов у беременной, участие тиреоидных гормонов беременной в процессах эмбриогенеза) характеризуется повышенной потребностью в тиреоидных гормонах.

В случае если гипотиреоз впервые выявлен во время беременности, женщине сразу же назначается полная заместительная доза препара-

тов левотироксина из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.

Следует заметить, что в йоддефицитных регионах начиная со второго триместра гестации (в целях адекватного обеспечения йодом щитовидной железы плода) всем беременным, получающим терапию препаратами левотироксина по поводу гипотиреоза (в том числе и вследствие аутоиммунного тиреоидита), необходимо назначать не менее 250 мкг йода в сутки.

Во время беременности контроль адекватности терапии гипотиреоза проводится ежемесячно по уровню ТТГ и свободного тироксина в сыворотке крови. За целевые значения принимают уровень ТТГ от 0,5 до 2 мЕД/л и высоконормальный уровень свободного тироксина. Через 6–8 нед. после родов для решения вопроса о возможности и необходимости снижения дозы левотироксина проводят гормональный контроль адекватности терапии. Как правило, к этому времени доза левотироксина возвращается к исходной, которая была назначена до беременности.

Лечение диффузного эндемического зоба. Долгое время вопрос о принципах лечения диффузного эндемического зоба был спорным: что назначать — препараты, содержащие йод, или препараты левотироксина. На сегодняшний день многие ученые признают, что помимо дефицита йода в генезе эндемического зоба велика роль и других струмогенных факторов. Это позволяет примирить сторонников лечения данного заболевания препаратами йода и левотироксина и прийти к единому согласованному решению.

В 1999 г. в России был разработан и принят Консенсус «Эндемический зоб: терминология, диагностика, лечение и профилактика». Суть согласованного решения состоит в том, что после исключения аутоиммунного тиреоидита и верификации диффузного эндемического зоба (тиромегалия в сочетании с эхографически неизменной мелкозернистой тканью щитовидной железы, нормальными показателями антитиреоидного аутоиммунитета и нормальным/повышенным уровнем ТТГ в сыворотки крови) всегда начинают лечение с назначения йодсодержащих препаратов. При этом исполь-

зуют во всех возрастных группах практически физиологические дозы йода — 200 мкг/сут. Если через 6 мес. от старта терапии отмечается значительное уменьшение (в среднем на 30%) или нормализация размеров щитовидной железы, то это подтверждает йоддефицитный характер эндемического зоба и диктует необходимость продолжения приема препаратов йода в физиологических дозах в целях предотвращения рецидива зоба. Эта терапия при наличии йоддефицитного зоба, безусловно, патогенетически более оправданна, так как поступление в щитовидную железу адекватного количества йода способствует нормализации уровня тиреоидных гормонов, восстановлению ее функции и следовательно нормализации размеров органа.

В тех случаях, когда в генезе зоба, помимо дефицита йода, играют роль другие струмогенные факторы (природного и/или техногенного происхождения) и/или дефекты гормоногенеза, лечение только препаратами йода не в состоянии восстановить функцию щитовидной железы и нормализовать ее размеры. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес. объем щитовидной железы не нормализовался или увеличился, то, вероятнее всего, имеет место эндемический зоб смешанного генеза (дефицит йода + другие струмогенные факторы и/или дефекты гормоногенеза) и необходимо назначение препаратов левотироксина. Однако очень важным вопросом в плане достижения максимальной эффективности лечения является доза препаратов левотироксина. Согласно консенсусу, начальная доза препаратов левотироксина у детей и подростков может составлять 2,6–3,0 мкг/кг/сут. Однако для длительного лечения доза левотироксина титруется 1 раз в 3–6 мес. в соответствии с уровнем ТТГ в сыворотке крови. На фоне приема левотироксина 1 раз в 6 мес. проводится ультразвуковой контроль размеров щитовидной железы. При достижении нормальных размеров щитовидной железы по данным эхоловометрии пациент переводится на прием профилактических доз йода.

Профилактика. Уникальность медико-социально значимых ЙДЗ состоит в том, что их развитие можно полностью предотвратить при адекватном потреблении йода.

Нормативы суточного потребления йода.

Вопрос нормирования потребления йода остается одним из самых острых в решении проблемы профилактики йодной недостаточности, о чем свидетельствует тот факт, что физиологическая потребность в йоде пересматривалась ВОЗ за последнее десятилетие дважды (в 2001 и 2007 гг.) и каждый раз в сторону повышения. Однако это коснулось в первую очередь отдельных, наиболее уязвимых к йодной недостаточности категорий населения (дети, беременные, кормящие женщины), в то время как для основной массы населения (подростки, взрослые, в том числе женщины репродуктивного возраста) нормативы потребления йода остались прежними.

Кроме того, в 2007 г. было введено понятие «более чем адекватный уровень потребления йода», потребление йода свыше которого (более чем двукратное превышение рекомендуемых норм) не дает положительного дополнительного эффекта. При этом порог безопасного потребления йода (1000 мкг/сут) был оставлен прежним. В табл. 3.25 представлены нормы потребления йода, рекомендованные ВОЗ (2001, 2007), в сравнении с рекомендациями НАН, США (2001).

Таблица 3.25

Рекомендуемая норма суточного потребления йода

ВОЗ, 2001 г.	ВОЗ, 2007 г.	НАН, США, 2001 г.
0–59 мес. — 90 мкг	До 24 мес. — 90 мкг	0–6 мес. — 110 мкг
6–12 лет — 120 мкг	Старше 24 мес. — 150 мкг	7–12 мес. — 130 мкг
Старше 12 лет — 150 мкг		1–8 лет — 90 мкг
		9–13 лет — 120 мкг
		14 и более лет — 150 мкг
Беременные — 200 мкг	Беременные — 250 мкг	Беременные — 220 мкг
Кормящие — 200 мкг	Кормящие — 250 мкг	Кормящие — 290 мкг

Методы йодной профилактики. На сегодняшний день для преодоления дефицита йода в питании используются методы массовой

и групповой (индивидуальной) профилактики. Массовая йодная профилактика — профилактика в масштабе популяции. Групповая (индивидуальная) йодная профилактика — профилактика в масштабе групп риска по развитию ЙДЗ.

Массовая йодная профилактика. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнем десятилетии двадцатого столетия, показали, что большинство регионов России имеют ту или иную степень выраженности природного дефицита йода. Полученные данные определили необходимость возобновления с конца 90-х разрушенной в 70-х годах прошлого столетия йодной профилактики в России. В большинстве стран мира, в том числе и в России, согласно рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, массовая (в масштабе популяции) профилактика йодного дефицита осуществляется путем использования йодированной соли.

На сегодняшний день йодирование соли — это универсальный, высокоэкономичный с высоким уровнем комплаентности метод ликвидации йодного дефицита в глобальном масштабе, так как соль потребляется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве в течение всего года; внесение йодирующих добавок не изменяет вкус и запах соли; технология йодирования соли проста и доступна всем производителям; йодирование увеличивает цену соли не более чем на 5%.

Мировая практика показала, что альтернативы йодированной соли для масштабной национальной программы йодной профилактики на сегодняшний день нет. Применение йодированной поваренной соли в качестве базового способа профилактики ЙДЗ позволило сократить количество стран с недостаточным потреблением йода практически наполовину (со 110 в 1993 г. до 54 в 2003 г.).

Однако эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ озабочены на сегодняшний день тем фактом, что приблизительно треть человечества (в том числе и в России), все еще не получают достаточного количества йода с солью и за период с 2001 по 2007 г. численность домохозяйств в мире, использующих в питании йодированную соль, осталась на уровне 1990-х годов и составила

67%, что не соответствует целевому значению 90%, позволяющему считать эту проблему решенной.

В настоящее время в России использование в качестве массовой йодной профилактики йодированной соли регламентируется постановлением Правительства Российской Федерации № 1119 от 5 октября 1999 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». Вместе с тем в Российской Федерации до настоящего времени не принят закон по всеобщему (обязательному) йодированию соли. Как следует из Национального доклада «Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы» (2006), на фоне проводимой йодной профилактики принципиального изменения в ситуации с йодным обеспечением населения страны не произошло.

На сегодняшний день в целом по России доля семей, употребляющих йодированную соль, составляет менее 30%, при этом 60–85% этого населения еще и пренебрегают правилами хранения йодированной соли.

Современная технология йодирования поваренной соли подразумевает внесение термостабильного йодата калия из расчета 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли. Таким образом, в большинстве случаев обеспечивается поступление в организм 150 мкг йода, необходимого для профилактики ЙДЗ у взрослых. При этом принимаются в расчет и 50% потери йода при хранении соли, и потребление здоровым взрослым человеком не менее 8–10 г соли в сутки.

Однако это возможно только в том случае, если в стране существует закон обязательного и всеобщего йодирования соли. В противном случае плохо информированный пациент чаще выбирает нейодированную соль и поэтому не получает йод.

Однако даже в тех случаях, когда семья в домашних условиях употребляет только йодированную соль, члены этой семьи могут не получать адекватного количества йода по нескольким причинам.

В первую очередь это обусловлено тем, что в пищевой промышленности, местах общественного питания и животноводстве обычно

используют нейодированную соль и, следовательно, если в рационе преобладают эти готовые продукты, то человек не получает необходимое количество йодированной соли.

Во-вторых, недостаточная информация о способах хранения и использования йодированной соли в домашних условиях также может привести к потерям этого нестабильного микроэлемента и в конечном итоге быть причиной недостатка йода в питании. В последние годы эти потери несколько уменьшились в связи с использованием при обогащении соли более стабильного соединения йода — йодата калия.

Кроме того, достаточно большая группа населения, в том числе и лица, входящие в группы особого риска по формированию ЙДЗ, не имеют возможность получить адекватные количества йода с йодированной солью. Это в первую очередь касается детей, особенно раннего возраста.

Считается, что натрий, содержащий в материнском (180 мг/л) и коровьем (500 мг/л) молоке, а также в натуральных продуктах детского питания, полностью покрывает суточную потребность (в 6–11 мес. — 350 мг/сут; в 12–23 мес. — 500 мг/сут) детей первых двух лет жизни в этом элементе. Этим объясняется то, что дополнительное введение пищевой соли младенцам не только не требуется, но и грозит существенным риском развития осложнений со стороны мочевыделительной системы. Потребность в натрии увеличивается лишь к трем годам и только с этого возраста можно досаливать пищу, а значит, и вводить в ежедневный рацион питания йодированную соль как средство профилактики йодного дефицита. Однако для детей и в возрасте старше трех лет существуют определенные рекомендации по физиологической потребности (40–60 мэкв натрия на м² поверхности тела в сутки) в этом элементе. При таком расчете ежедневное поступление поваренной соли (в 1,0 г поваренной соли содержится 18 мэкв натрия) у ребенка в возрасте 3–15 лет составит не более 1,5–5,0 г, а реальное поступление йода из соли будет в несколько (от 6 до 2) раз меньше необходимого для профилактики ЙДЗ количества.

Другим периодом жизни, в котором только потребление йодированной соли не позволит предупредить развитие ЙДЗ, является беременность. При этом у беременных речь идет о совершенно особой ситуации, когда, несмотря на всю важность дотации йода, могут возникать объективные условия, препятствующие реализации профилактики с помощью йодированной соли. Так, течение беременности в йоддефицитном регионе часто осложняется целым спектром патологических состояний и в том числе таких (гестозы, нефропатия беременных, артериальная гипертензия беременных, многоводие, пиелонефрит, преэклампсия и др.), которые требуют включения в терапевтическую тактику рекомендаций по ограничению потребления соли.

Выделяют еще и третью группу населения, в которой потребление только йодированной соли не позволит решить проблему профилактики йодной недостаточности. По медицинским показаниям (гипертоническая болезнь, некоторые болезни почек и др.) или возрасту (пожилые люди) этой группе населения рекомендовано ограничение (вплоть до исключения) потребления соли.

К тому же выполнение рекомендаций ВОЗ по снижению потребления соли до 4–5 г/сут, если не будут приняты соответствующие меры, резко снизит потребление йода у лиц, которые проводят йодную профилактику только йодированной солью. Взрослый человек, употребляющий в сутки 4–5 г йодированной соли, будет иметь дефицит в пределах 50 мкг йода. В то же время в группах населения, имеющих самый высокий риск формирования медико-социально значимых ЙДЗ, приводящих к интеллектуальной неполноценности потомства, дефицит йода достигнет опасных значений: у беременных — 150 мкг, у кормящих — 200 мкг, у детей 70–120 мкг/сут, т.е. в большинстве случаев только использование даже йодированной соли с низким содержанием натрия не позволит адекватно решить проблему профилактики йодной недостаточности и, следовательно, ЙДЗ. К тому же информированность населения (и даже медицинских работников) относительно наличия йодированной соли с низким содержанием натрия в настоящее время очень

низка и не во всех регионах страны эта соль имеется в продаже.

Групповая (индивидуальная) йодная профилактика. В действующих отечественных методических указаниях (МУ 2.3.7.1064–01 «Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли» от 27.07.01) по ликвидации йодного дефицита на территории РФ определено не только использование йодированной поваренной соли в качестве метода массовой йодной профилактики, но и использование йодсодержащих фармацевтических препаратов с фиксированной физиологической дозой йода для индивидуальной йодной профилактики в масштабе определенных групп риска по развитию ЙДЗ.

Традиционно к группам высокого риска по развитию ЙДЗ относят детей в возрасте до 3 лет, беременных и кормящих женщин, т.е. те группы населения, которые по ряду физиологических причин испытывают повышенную потребность в йоде. При недостаточном потреблении йода низкий уровень тиреоидных гормонов в эти периоды жизни грозит, как известно, женщине осложнениями течения беременности, а ее потомству — ухудшением ментального статуса.

По мнению экспертов ВОЗ, особой группой риска по формированию ЙДЗ являются дети первого года жизни начиная с неонатального периода. Это вполне объяснимо, так как и этот период жизни характеризуется необычайно высокой потребностью в йоде. Высокая потребность в йоде обусловлена тем, что в течение первого года жизни, но особенно активно в течение неонатального периода при обязательном участии тиреоидных гормонов продолжается процесс созревания головного мозга. Недостаточное поступление йода на этом этапе развития головного мозга значительно ухудшает прогноз интеллектуального развития ребенка.

О высокой потребности в йоде детей, находящихся на естественном вскармливании, свидетельствует тот факт, что только в группе кормящих матерей, получающих наряду с йодированной солью йодсодержащие препараты в дозе не менее 200 мкг/сут, как медиана йодурии

матерей (164,4 мкг/л), так и медиана йодурии их детей (159,2 мкг/л) соответствует целевым значениям.

Однако в России распространенность естественного вскармливания на сегодняшний день находится на недопустимо низком уровне. Особого внимания требуют дети, находящиеся на искусственном вскармливании. Это обусловлено тем, что в нашей стране искусственное вскармливание с рождения получают 2,5%, в 3 мес. — 28,2%, в 6 мес. — 46,1% детей. О высокой потребности в йоде детей, находящихся на искусственном вскармливании, свидетельствует тот факт, что лишь в группе детей, получающих молочные смеси с высоким содержанием йода (в среднем 110 ± 10 мкг/л), медиана йодурии достигает оптимальных величин (226,4 мкг/л).

Итак, наиболее остро вопрос профилактики йодной недостаточности встает, когда речь идет о самой незащищенной группе населения — новорожденных и детях первого года жизни. Именно для этой возрастной группы йодная профилактика требует особых подходов и рекомендаций. Обусловлено это тем, что в последние годы произошли существенные изменения в научных представлениях и в практике не только естественного, но и искусственного вскармливания детей в России. Это и появление нового поколения заменителей женского молока с высоким содержанием йода (10 мкг и более/100 мл); изменение сроков введения прикорма; возможность использования в питании разнообразного ассортимента йодсодержащих (от 1,4 до 17,5 мкг/100 мл) продуктов прикорма промышленного производства, а также наличие на рынке продуктов детского питания с низким (5–9 мкг/100 мл) и очень низким (< 5 мкг/100 мл) содержанием йода и продуктов прикорма домашнего приготовления, не содержащих йод.

Для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, данный вопрос может быть успешно решен путем дополнительного (помимо использования йодированной соли) приема кормящей женщиной йодсодержащих препаратов в дозе 300 мкг/сут. Как показывают клинические исследования, фармакологическая

дотация йода у кормящих женщин не только повышает содержание йода в молоке, но и увеличивает продолжительность лактации с 3 до 5 мес.

В соответствии же с последними рекомендациями ВОЗ и ICCIDD, акцент в профилактике йодной недостаточности у детей, находящихся на искусственном вскармливании, делается на использовании продуктов питания с высоким содержанием йода. Для того, чтобы суточная доза вводимого с продуктами питания йода соответствовала профилактической, его содержание в смесях для доношенных детей должно составлять не менее 100 мкг/л, а для недоношенных детей — не менее 200 мкг/л.

Со второго полугодия жизни, когда количество материнского молока (адаптированной йодсодержащей молочной смеси) в рационе закономерно уменьшается, в питание ребенка вводится прикорм промышленного производства с содержанием йода не менее 10 мкг на 100 г продукта. При использовании в питании ребенка прикорма домашнего приготовления дополнительно назначаются йодсодержащие препараты. Доза йодсодержащих препаратов зависит от числа прикормов. При введении одного прикорма домашнего приготовления назначается 50 мкг йода в сутки, при введении двух и более прикормов — 100 мкг йода в сутки.

Однако не менее остро (в плане риска развития медико-социально значимых ЙДЗ), чем дети, беременные и кормящие женщины, переживают «йодный голод» такие группы, как осознанно планирующие беременность женщины детородного возраста и потенциально готовые к наступлению и сохранению беременности девушки-подростки. Так, даже в регионе с природным легким дефицитом йода практически у каждой четвертой женщины выявляется хроническая асимптоматическая гипотироксинемия, которая может приводить к гипоэстрогенемии, т.е. к нарушению репродуктивной функции женщины, а зачатие на фоне асимптоматической гипотироксинемии — к ухудшению ментального статуса потомства. Любая попытка проведения пренатальной/постконцепционной йодной профилактики будет малоэффективной

в плане профилактики ментальных нарушений у потомства. Даже налаженная с 5–8-й недели гестации система йодной профилактики, повышая не более чем на 4–5 баллов развитие познавательных функций, способна лишь частично (до 92–94 баллов, т.е. до нижней нормы коэффициента психического развития) улучшить нейроинтеллектуальный прогноз будущего потомства, рожденного в регионе легкого йодного дефицита. Более того, практически невозможно осуществить старт пренатальной/постконцепционной йодной профилактики с ранних сроков (с 5–8-й недели) беременности, так как на сегодняшний день женщина не только редко планирует беременность, но и обращается к врачу в связи с беременностью значительно позже необходимого срока и, следовательно, дотация так необходимых в этот период жизни адекватных доз йодсодержащих препаратов будет запаздывать. В то время как даже в регионе тяжелого йодного дефицита прегравидарная (за 1–4 года до зачатия) йодная профилактика значимо (на 7–9 баллов по шкале Равена) повышает ментальные способности детей. Только в случае прегравидарной йодной профилактики (даже если беременность выявляется поздно) будущий ребенок с первых недель гестации (критичных для формирования мозга), не испытывает дефицита тиреоидных гормонов, т.е. не имеет ментальных нарушений по причине гестационной гипотироксинемии. В связи с этим женщин репродуктивного возраста следует считать группой риска по формированию ЙДЗ.

К группе высокого риска по формированию ЙДЗ следует отнести и девушек-подростков. Пубертатный период жизни характеризуется, с одной стороны, повышенной потребностью в тиреоидных гормонах (так необходимых для обеспечения высоких темпов роста и полового созревания), с другой — особенностями обмена йода (повышенное выделение почками), что в итоге приводит к относительной йодной недостаточности даже при условии нормального поступления йода извне и усугубляется при недостаточном потреблении данного микроэлемента. Доказательством тому является значительно (в 2–2,5 раза) более высокая частота

формирования зоба у подростков, чем у детей. При этом у девушек зоб выявляется в 4–5 раз чаще, чем у юношей, что можно объяснить специфическим действием эстрогенов на систему гипоталамус–гипофиз–ЩЖ. Таким образом, подростки не менее, а даже более, чем дети, уязвимы к йодной недостаточности.

Йодная профилактика у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста по соответствующей группе риска методики (индивидуальная), средствам (йодсодержащие препараты) и дозе йода (не менее 200 мкг/сут) представляет уникальную возможность не только полностью устранить любые риски ЙДЗ для будущей беременной, но и, что самое главное, гарантировать благоприятный нейроинтеллектуальный прогноз потомству.

Мониторинг эффективности мероприятий по профилактике йоддефицитных заболеваний. Любое крупномасштабное профилактическое мероприятие, в том числе по профилактике йодной недостаточности и ЙДЗ, требует постоянно функционирующей системы мониторинга для изучения эффективности, а при необходимости и коррекции проводимой профилактики. На сегодняшний день ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD для анализа эффективности программ по профилактике ЙДЗ рекомендовано использовать два основных показателя йодного обеспечения (охват населения йодированной солью, концентрация йода в моче у детей препубертатного возраста) и три дополнительных показателя (размеры щитовидной железы, концентрация тиреоглобулина в крови у детей препубертатного возраста и концентрация ТТГ в крови у новорожденных детей), отражающих прямо или косвенно функциональное состояние щитовидной железы (табл. 3.26).

При мониторинге региона на фоне йодной профилактики, как правило, оценивают процент семей, постоянно использующих йодированную соль, и показатели йодурии (медиану йодурии, долю образцов мочи с концентрацией йода ниже 100 мкг/л и ниже 50 мкг/л) у детей препубертатного возраста.

На основании полученных данных делают заключение об эффективности программы профилактики ЙДЗ в целом.

Однако анализ частоты зоба у детей препубертатного возраста и уровня ТТГ > 5 мЕД/л у новорожденных необходим в первую очередь при условии нормализации показателей йодного обеспечения. Анализ этих показателей на фоне проводимой йодной профилактики позволяет прямо или косвенно судить о функциональном состоянии щитовидной железы, а следовательно, о риске развития в этих регионах ЙДЗ. Так, функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с йоддефицитным зобом в целом значительно хуже (при высоконормальном уровне ТТГ среднее значение свободного тироксина в сыворотке крови соответствует 10-му перцентилю), чем у детей и подростков без зоба. В то же время на фоне адекватной йодной дотации нормализация размеров щитовидной железы у пациентов с зобом является показателем нормализации ее функции и непременным условием ликвидации ЙДЗ.

Таблица 3.26

Критерии эффективности программы по профилактике йодной недостаточности и ЙДЗ

Индикатор	Цель
<i>Концентрация йода в моче</i>	
Медиана йодурии у детей препубертатного возраста, мкг/л	100–300
Количество образцов с концентрацией менее 100 мкг/л, %	< 50%
Количество образцов с концентрацией менее 50 мкг/л, %	< 20%
<i>Йодирование соли</i>	
Количество домашних хозяйств, потребляющих качественную йодированную соль, %	> 90%
<i>Размеры щитовидной железы</i>	
Частота зоба у детей препубертатного возраста, %	< 5%
<i>Концентрация тиреотропного гормона</i>	
Частота уровня ТТГ > 5 мЕД/л у новорожденных, %	< 3%
<i>Концентрация тиреоглобулина</i>	
В «сухом пятне крови» у детей препубертатного возраста	4–40 мкг/л

При мониторинге йоддефицитного, но экологически чистого региона (в окружающей сре-

де отсутствуют другие природные и антропогенные струмогенные факторы) оценка только показателей йодурии вполне допустима. В подобном регионе достаточный уровень йодного обеспечения решает практически и вопросы нормализации размеров и функциональной активности щитовидной железы. В ответ на это в регионе ликвидируется опасность развития зоба и других ЙДЗ.

Однако подобных регионов в России, где эндемический зоб представлен только йоддефицитным зобом, мало. В регионах, где помимо дефицита йода имеет место высокий уровень других струмогенных факторов, генез формирования зоба более сложен. Наличие в экологически неблагоприятном регионе других струмогенных факторов может стать причиной увеличения в структуре зоба аутоиммунного тиреоидита или зоба смешанного генеза (сочетанное влияние дефицита йода и антитиреоидного эффекта струмогенов). Адекватное восполнение дефицита йода у этой группы пациентов не способно нормализовать ни размеры, ни функциональное состояние ЩЖ. У части пациентов на фоне зоба сохраняется и прогрессирует гипотироксинемия и, следовательно, склонность к развитию и других ЙДЗ. Наличие в регионе большого количества таких пациентов приведет к тому, что распространенность ЙДЗ в данном регионе даже на фоне проведения адекватной йодной профилактики практически останется на прежнем уровне.

Как правило, в этих регионах на фоне йодной профилактики высокая частота зоба у детей препубертатного возраста сочетается с неонатальной гипертиреотропинемией (ТТГ более 5 мЕД/л) — чувствительным индикатором тиреоидной дезадаптации у новорожденных. Это возможно как по причине недостаточного поступления йода (дефекты в системе йодной профилактики у беременных), так и из-за наличия в данном регионе других струмогенных факторов (экологически неблагоприятный регион).

Отсюда следует, что при мониторинге йоддефицитного, но экологически неблагоприятного региона (а таких регионов большинство в России) необходимо использовать не только

традиционные показатели йодного обеспечения (процент охвата населения массовой йодной профилактикой и йодурия у детей препубертатного возраста), но и такие показатели, как частота зоба у детей препубертатного возраста и уровень ТТГ у новорожденных.

Только нормализация показателей йодного обеспечения в сочетании со спорадическим уровнем как частоты зоба у детей препубертатного возраста, так и частоты неонатальной гипертиреотропинемии будет свидетельствовать об эффективности мероприятий по профилактике ЙДЗ в этих группах населения. В то время как частота зоба у детей препубертатного возраста и/или частота неонатальной гипертиреотропинемии, превышающая спорадический уровень, будет свидетельствовать либо о дефектах в системе профилактических мероприятий, либо об участии в генезе ЙДЗ других факторов внешней среды экологически неблагоприятных регионов.

Еще одним показателем эффективности программы по профилактике ЙДЗ в регионе является медиана тиреоглобулина в крови. Известно, что уровень тиреоглобулина в крови — чувствительный маркер начальной адаптивной реакции щитовидной железы и коррелирует с размерами щитовидной железы у детей препубертатного возраста. В связи с этим нет необходимости использовать данный показатель при сохраняющейся на фоне йодной профилактики зобной эндемии, так как в этих условиях имеет место не только биохимический, но и такой яркий клинический признак увеличения объема тиреоидной ткани, как зоб. В то время как оценка данного показателя просто необходима при снижении на фоне йодной профилактики частоты зоба у детей препубертатного возраста до спорадического уровня. В данной ситуации медиана тиреоглобулина у детей препубертатного возраста является биохимическим маркером устойчивости достигнутых успехов в профилактике ЙДЗ.

Кроме того, согласно рекомендациям ВОЗ, при проведении контроля адекватности йодной профилактики в регионе в целевые группы наблюдения, помимо детей препубертатного возраста и новорожденных, следует включать

беременных, кормящих женщин и детей в возрасте до 2 лет. Исследования последних лет показали, что без соблюдения этого условия нельзя надежно предупредить формирование ЙДЗ, приводящих к снижению интеллектуального потенциала населения в йоддефицитном регионе. Так, многоцентровое крупномасштабное исследование, проведенное в Китае, продемонстрировало, что на фоне адекватного и даже избыточного потребления йода населением в целом практически каждая пятая беременная и каждый четвертый младенец имели лабораторные признаки йодной недостаточности. F. Azizi и соавт. показали, что в Иране низкие показатели экскреции йода с мочой (менее 150 мкг/л) имели 28% беременных тех населенных пунктов, где дети препубертатного возраста имели нормальное потребление йода (медиана йодурии 186–190 мкг/л), 26% беременных тех населенных пунктов, где дети препубертатного возраста имели умеренно повышенное потребление йода (медиана йодурии 212 мкг/л), а также 8% беременных тех населенных пунктов, где дети препубертатного возраста имели избыточное потребление йода (медиана йодурии 338 мкг/л). Согласно рекомендациям ВОЗ, при мониторинге мероприятий по эффективности йодной профилактики в таких группах, как беременные, кормящие женщины и дети в возрасте до 2 лет, необходимо оценивать прямой показатель йодного обеспечения — медиану йодурии (табл. 3.27).

Таблица 3.27

Оценка потребления йода беременными, кормящими женщинами и детьми в возрасте до 2 лет в зависимости от медианы йодурии

Группа населения	Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода
Беременные	< 150	Недостаточное
	150–249	Адекватное
	250–499	Превышает норму
	≥ 500	Избыточное
Кормящие женщины	< 100	Недостаточное
	≥ 100	Адекватное
Дети младше 2 лет	< 100	Недостаточное
	≥ 100	Адекватное

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что только систематический (не реже 1 раза в 2 года) и самое главное адекватный контроль эффективности мероприятий по профилактике ЙДЗ в разных группах населения позволяет осознать недостатки и необходимость серьезной коррекции системы йодной профилактики.

Прогноз. При эндемическом зобе прогноз благоприятный, так как в большинстве случаев адекватная лечебная тактика позволяет нормализовать размеры щитовидной железы. Однако в отсутствие адекватной профилактики йодной недостаточности у части пациентов, проживающих в йоддефицитных регионах, формируются узловое образование и функциональная автономия щитовидной железы, которые, в свою очередь, могут приводить к временной и постоянной нетрудоспособности, снижению продолжительности и качества жизни.

При неврологическом кретинизме патологические изменения в центральной нервной системе носят необратимый характер и приводят к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

Литература

- Дедев И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. — М., 2006. — 36 с.
- Дедев И.И., Шарпова О.В., Корсунский А.А., Петеркова В.А. Йоддефицитные состояния у детей Российской Федерации. — М.: Медлит, 2003. — 224 с.
- Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Ивахненко В.Н. и др. Гестационная гипотироксинемия и когнитивные функции потомства // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 5. — С. 27–31.
- Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. — № 1. — С. 8–11.
- Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 46 с.
- Малиевский О.А. Диффузный нетоксический зоб у детей в Республике Башкортостан: распространенность, структура, лечение, профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Уфа, 2001. — 41 с.

- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни / Под ред. А.А. Баранова, А.В. Тутельяна. — М., 2009. — 64 с.
- Самсонова Л.Н., Ивахненко В.Н., Пылов М.И. и др. Йодная профилактика и состояния здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52. — № 6. — С. 36–39.
- Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П. Нормативы уровня ТТГ в крови: современное состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. — № 6. — С. 40–43.
- Самсонова Л.Н., Киселева Е.В., Зыков В.П. и др. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: особенности неврологического и интеллектуального статуса детей в возрасте 5–7 лет // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 6. — С. 29–32.
- Самсонова Л.Н. Оптимизация системы профилактики йоддефицитных заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 47 с.
- Самсонова Л.Н., Чубарова Д.Ю., Касаткина Э.П. Тиреоидный статус женщин репродуктивного возраста, проживающих в промышленном мегаполисе с природным легким дефицитом йода // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. — № 4. — С. 26–29.
- Соловьева С.И. Интеллектуальное развитие школьников в регионах с различной степенью тяжести дефицита йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 30 с.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Соловьева С.И., Абдулхабирова Ф.М. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клинически эутиреоидным зобом в регионах с различной йодной обеспеченностью // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6. — № 2. — С. 43–48.
- Федак И.Р. Контрольно-эпидемиологические исследования эффективности региональных программ профилактики йоддефицитных заболеваний в РФ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 30 с.
- Шилин Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций) // Лаборатория. — 2002. — № 3. — С. 23–26.
- Щеплягина Л.А., Гайфулина Г.Н. Йодный дефицит у недоношенных новорожденных и возможности коррекции // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 23–26.
- Щеплягина Л.А., Надеждин Д.С., Храпцов П.И., Сотникова Е.Н. Йодный дефицит и интеллектуальное развитие детей: возможности коррекции // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13. — № 1. — С. 85–88.
- Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Thechnical Consultations // Public Health Nutrition. — 2007. — Vol. 10 (12A). — P. 1606–1611.
- Azizi F., Navai L., Fattahi F. Goiter prevalence, urinary iodine excretion, thyroid function and anti-thyroid function and anti-thyroid antibodies after 12 years of salt iodization in Shriar, Iran // Int. J. Nutr. Res. — 2002. — Vol. 72. — P. 291–295.
- Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines / Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3–126.
- Delange F. The role of iodine in brain development // Proc. Nutr. Soc. — 2000. — Vol. 59. — № 1. — P. 75–79.
- Hallowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
- Hetzel B.S. Iodine deficiency and fetal brain damage // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 328. — P. 997–1001.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87 (2). — P. 489–499.
- Lavado-Autric R., Auso E., Garcia-Velasco J.V. et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 111 (7). — P. 1073–1082.
- Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development // Europ. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151 (3). — P. 25–37.
- Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L. et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2003. — Vol. 59. — P. 282–288.
- Salarkia N., Mirmiran P., Asisi F. Timing of the effect of iodine supplementation intelligence quotients of schoolchildren // Int. J. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 2. — P. 95–102.
- Semiz S., Senol U., Bircan O. Thyroid hormone profile in children with goiter in an endemic goiter area // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — P. 171–176.
- Vermiglio F., Lo Presti V.P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disordering developed countries // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 6054–6060.
- Yan Y.O., Chen Z.P., Yang X.M. et al. Attention to hiding iodine deficiency in pregnant and lactating women after universal salt iodization: A multi-community study in China // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28. — P. 547–553.

Zimmerman M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient school-children: a World Health Organization / Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Group Report // Amer. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79. — P. 231–237.

3.10. Рак щитовидной железы

(В.О. Ольшанский,
И.В. Решетов)

Исторические данные. Первые сообщения о раке щитовидной железы относятся к концу XVIII столетия. Гистологические изменения при злокачественном зобе впервые описал Леберт в 1862 г. В России первое описание клинической картины рака щитовидной железы дали в 1893 г. Цеге фон Монтейфель и Р. Гернет. Первая операция по поводу опухоли щитовидной железы была выполнена в России в 1893 г. М.С. Субботиным. В 1909 г. Теодору Кохеру была присуждена Нобелевская премия за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы.

Эпидемиология. Папиллярный рак щитовидной железы — наиболее часто встречающаяся опухоль щитовидной железы (65–75% случаев от всех раков ЩЖ); соотношение мужчин и женщин составляет 1:6, преобладают лица молодого возраста (средний возраст 40,4 года).

Фолликулярный рак щитовидной железы встречается в 9,3–13,6% случаев; средний возраст больных — 46,6 лет, соотношение мужчин и женщин — 1:9.

Медуллярный рак ЩЖ (из парафолликулярных С-клеток) составляет 2,6–8,2%, средний возраст пациентов 46 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1,5.

Недифференцированный рак ЩЖ чаще встречается у пациентов старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Регионарные метастазы отмечаются у 52,3% больных, отдаленные — у 20,4 %.

Отмечается быстрый рост заболеваемости раком ЩЖ: так в 1998 г. заболеваемость составила 4,41 случая на 100 000 населения; в 2008 г. этот показатель возрос до 6,33. I и II стадии заболевания были диагностированы у 73,9% больных с впервые установленным раком ЩЖ, III ста-

дия — у 16,4% и IV стадия у 9,7%. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака ЩЖ в 2008 г. была 5,7% (это заметно ниже, чем 10 лет назад — 9,8%).

Этиология и патогенез. Среди этиологических факторов злокачественных опухолей щитовидной железы следует особенно выделить ионизирующую радиацию; так был отмечен резкий рост заболеваемости, особенно у детей, после взрыва атомной бомбы в Японии и аварии на Чернобыльской АЭС; известны многочисленные случаи развития опухолей в щитовидной железе у лиц, облученных в детстве по поводу заболеваний вилочковой железы и миндалин; возникновению опухолей щитовидной железы способствует недостаток йода, а также связанный с ним гипотиреоз и высокий уровень тиреотропного гормона гипофиза; одним из факторов, провоцирующих развитие опухолей в щитовидной железе, является длительное применение тиреостатиков, в частности мерказолила.

При формировании опухолей в ткани щитовидной железы происходит ряд сложных молекулярно-генетических нарушений: изменяется активность генов-супрессоров роста (*p53*) и активизируются мутации онкогенов (*met*), возрастает экспрессия протеогликанов (*CD44*, *mdm2*).

Возникновению рака способствует определенное функционально-морфологическое состояние щитовидной железы: раковые опухоли возникают в этом органе часто на фоне узлового эутиреоидного зоба, аденом, тиреоидитов; возможно сочетание с опухолями в других органах (от 6,9 до 23,8%).

Биологической особенностью медуллярного рака является то, что он возникает из нейроэндокринных клеток, которые мигрируют в ЩЖ в процессе эмбриогенеза.

Патологическая анатомия. При папиллярном раке опухоль на разрезе имеет коричневатую-бурую окраску, обычно не инкапсулирована. При микроскопическом исследовании структура папиллярного рака может быть разнообразной: опухоль состоит из сосочковых образований, выстланным кубическим или цилиндрическим эпителием; наряду с папиллярными структура-

ми часто встречаются фолликулярные, а в некоторых случаях солидные клеточные поля; часто определяются псаммомные тельца. Наличие в папиллярном раке фолликулярных структур не влияет на его клиническое течение; появление солидных структур с полиморфизмом и увеличением митозов является неблагоприятным признаком, указывающим на более злокачественное течение заболевания.

Опухоль при фолликулярном раке на разрезе обычно сероватой или бледно-розовой окраски, как правило, инкапсулирована. Микроскопически определяются фолликулы, трабекулярные структуры, а также солидные поля; однако отсутствуют папиллярные структуры. Часто отмечается прорастание опухоли в кровеносные сосуды.

Ряд авторов обозначает фолликулярный рак из высокодифференцированного фолликулярного эпителия как «злокачественная аденома», «метастазирующая струма», «струма Ланганса». Эти термины являются неправильными и вносят путаницу — все эти опухоли относятся к фолликулярному раку.

Медуллярный рак представляет собой солитарную опухоль желтовато-серого цвета, ограниченную от окружающих тканей. Микроскопически при медуллярном раке определяются поля и очаги опухолевых клеток, окруженные фиброзной стромой, содержащей аморфные массы амилоида.

Международная морфологическая классификация

1. Эпителиальные опухоли:

- фолликулярный рак;
- папиллярный рак;
- медуллярный рак;
- недифференцированный рак:
 - а) веретенноклеточный;
 - б) гигантоклеточный;
 - в) мелкоклеточный;
- плоскоклеточный (эпидермоидный) рак.

2. Неэпителиальные опухоли:

- фибросаркома;
- прочие.

3. Смешанные опухоли:

- карциносаркома;
- злокачественная гемангиоэндотелиома;

- злокачественная лимфома;
- тератома.

4. Вторичные опухоли.

5. Неклассифицируемые опухоли.

Международная классификация Комитета Международного противоракового союза (шестое издание, 2002 г.)

Правила классификации. Классификация применяется только для раковых опухолей. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и определение гистологического типа опухоли.

Клиническая классификация (TNM)

T — первичная опухоль.

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли. *TO* — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль 2 см или меньше в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T2 — опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная щитовидной железой, или опухоль любого размера с минимальным распространением на окружающие железу ткани (например, грудинощитовидную мышцу или в окружающие железу мягкие ткани).

T4a — опухоль, распространяющаяся за капсулу щитовидной железы и поражающая следующие структуры: мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

T4b — опухоль поражает превертебральную фасцию, сосуды средостения или окружает сонную артерию.

*T4a** (только для анапластических раков). Опухоль любого размера в пределах щитовидной железы.

*T4b** (только для анапластических раков). Опухоль любого размера, распространяющаяся за капсулу щитовидной железы.

N — регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами считают шейные и узлы верхнего средостения.

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — лимфатические узлы поражены метастазами.

N1a — поражены метастазами пре- и паратрахеальные узлы, включая преларингеальные.

N1b — метастазы определяются на стороне поражения, с обеих сторон, с противоположной стороны и/или в верхнем средостении.

M — отдаленные метастазы.

MX — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

MC — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — определяются отдаленные метастазы.

pT, pN, pM — PTNM соответствует символам T, N и M.

pNO — гистологическое исследование препарата, удаленного во время операции, включает 6 или больше лимфатических узлов; метастазов в лимфатических узлах не обнаружено.

Гистологические типы. Существует четыре гистологических типа рака ЩЖ:

- 1) папиллярный рак (включая фолликулярные очаги);
- 2) фолликулярный рак (включая так называемую карциному Гюртля);
- 3) медуллярный рак;
- 4) анаплазированный недифференцированный рак.

Группировка по стадиям. Группировка по стадиям рекомендуется отдельно для папиллярного, фолликулярного, медуллярного и недифференцированного рака (табл. 3.28).

Клиническая картина. По мере развития опухоли появляются клинические признаки, которые позволяют заподозрить злокачественную опухоль. Их можно разделить на три группы:

- симптомы, связанные с развитием опухоли в ЩЖ;
- симптомы, возникающие в связи с прорастанием опухоли в окружающие железистую ткань;
- симптомы, обусловленные регионарным и отдаленным метастазированием.

К первой группе симптомов относится быстрый рост узла, появление плотной консистенции и бугристости, неравномерного уплотнения. При распространении опухоли за пределы

Таблица 3.28

Стадии рака

Стадия	T	N	M
<i>Папиллярный, фолликулярный рак (до 45 лет)</i>			
I	Любое T	Любое N	M0
II	Любое T	Любое N	M1
<i>Папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак (45 лет и старше)</i>			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
IV A	T1, T2, T3	N1b	M0
IV B	T4a	Любое N1	M0
	T4b	Любое N	M0
IV C	Любое T	Любое N	M1
<i>Анапластический недифференцированный рак (все случаи относят к IV стадии)</i>			
IV A	T4a	Любое N	M0
IV B	T4b	Любое N	M0
IV C	Любое T	Любое N	M1

щитовидной железы в окружающие ее ткани появляется изменение голоса (сдавление и паралич возвратного нерва), затруднение дыхания и глотания (вследствие сдавления опухолью), расширение вен на передней поверхности груди (сдавление или прорастание вен средостения). Третья группа симптомов связана с регионарными и отдаленными метастазами. При лимфогенных метастазах в области шеи наиболее часто поражаются глубокая яремная цепь, паратрахеальные зоны, реже — боковой треугольник шеи, зааксессуарная область, передневерхнее средостение.

Многообразна симптоматика отдаленных (гематогенных) метастазов. Наиболее часто аденокарцинома щитовидной железы метастазирует в легкие и кости, реже — в плевру, печень, головной мозг, почки. Следует отметить, что метастазы чаще встречаются при запущенных формах рака щитовидной железы.

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются легкие (19,8%). При фолликулярном раке метастазы в этот орган опре-

деляют у 22% больных, папиллярном — 8,2%, папиллярно-фолликулярном — 17,6%, медуллярном — 35,0%; при этом можно наблюдать одиночные метастазы или множественные поражения. Метастазы в легкие имеют округлую форму и локализуются в нижних отделах органа; нередко они представлены на рентгенограмме множественными мелкоочаговыми тенями, напоминающими туберкулез легких.

Частота метастазирования рака щитовидной железы в кости составляет 5,9–13,6%; эти метастазы имеют остеолитический характер и локализуются, как правило, в плоских костях (черепа, грудина, ребра, кости таза, позвоночник); в очаге деструкции кость «вздувается», появляется экстраоссальный компонент. Для метастазов в позвоночник характерно разрушение межпозвоночных дисков и образование единого очага деструкции смежных позвонков. Метастазы в кости при раке щитовидной железы могут оставаться рентгенонегативными от 1,5 мес. до 1 года и выявляются на ранних стадиях с помощью скинтиграфии ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

По клиническому течению все злокачественные опухоли щитовидной железы делятся на три группы:

- высококодифференцированные (папиллярная и фолликулярная аденокарциномы), характеризующиеся длительным течением и благоприятным прогнозом;
- низкодифференцированные аденокарциномы, протекающие крайне злокачественно с неблагоприятным прогнозом;
- занимающие промежуточное положение (медуллярный рак) (см. гистологическую классификацию опухолей щитовидной железы).

Течение папиллярного рака длительное. Прогноз благоприятный. При этой форме опухоли отмечают множественные зачатки, высокую частоту регионарного метастазирования (35–47%). Регионарные метастазы могут быть первым и даже единственным клиническим проявлением папиллярного рака; нередко они опережают рост первичной опухоли. Размеры первичной опухоли могут быть от микроскопических (склерозирующаяся микрокарцинома) до опухоли, занимающей всю железу.

Клиническое течение фолликулярного рака длительно, прогноз благоприятный. Опухоль характеризуется гематогенными метастазами (чаще в легкие и кости), регионарные метастазы редки.

Медуллярный рак протекает более агрессивнее, чем высококодифференцированная аденокарцинома; различают спорадическую форму и наследственную — в рамках синдрома МЭН II; при этом синдроме медуллярный рак щитовидной железы сочетается с феохромоцитомой надпочечников и аденомой околощитовидной железы (синдром Сиппла). Для медуллярного рака характерен высокий уровень тирокальцитонина, который в десятки раз превышает нормальный, иногда этот симптом (повышение уровня тирокальцитонина) проявляется после пробы с пентагастрином. При этой форме опухоли у 5,6% больных наблюдается диарея, вызванная воздействием гуморальных факторов, секретлируемых опухолью. Регионарные метастазы обнаруживают у 52,3% больных, отдаленные — у 3,4%.

Недифференцированный рак характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом.

Скрытый (окультный) рак щитовидной железы может проявиться клинически регионарными метастазами в глубокой яремной цепи, паратрахеальной зоне и передневерхнем средостении; первичная опухоль в щитовидной железе определяется только при УЗИ или микроскопическом исследовании. Хотя скрытый рак может иметь различное гистологическое значение, однако в 82,5% случаев он представлен папиллярным раком ЩЖ.

Диагноз. Диагностическое исследование больных с подозрением на рак щитовидной железы начинают с изучения анамнеза. Обращают внимание на облучение в детстве средостения (по поводу гиперплазии тимуса) или миндалин (при гиперплазии миндалин); выясняют, не было ли у родственников медуллярного рака (семейная форма).

При объективном исследовании настораживает солитарный узел в щитовидной железе, особенно у мужчин. При пальпации этого органа обращают внимание на консистенцию

(плотный узел), подвижность (инфильтрация в окружающие ткани), быстрый рост опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, при обследовании по органам — на узловые образования в легких, остеолитические поражения костей.

При раке щитовидной железы необходимо исследовать органы, в которых отмечается наиболее частое развитие первично-множественных опухолей: молочные железы, матку и яичники. Однако узлообразование в щитовидной железе может быть обусловлено различными по морфологии процессами как неопухолевыми (смешанный и узловой зоб, хронический тиреоидит), так и опухолевой природы (аденоматоз, рак, саркомы).

Основная задача, стоящая перед диагностическим исследованием, — отличить доброкачественные новообразования щитовидной железы от злокачественных. На ранних стадиях злокачественных опухолей клинические симптомы малочисленны, нерезко выражены и сходны с доброкачественными опухолями.

С началом периода применения УЗИ в клинической практике появилась возможность диагностировать раковые опухоли щитовидной железы, когда они еще не доступны пальпации и не проявляют себя клиническими симптомами (имеющие размеры от 3 до 10 мм). Известно, что при исследовании щитовидной железы у лиц, погибших от случайных травм, в 4–11 % случаев обнаруживались раковые опухоли ЩЖ размерами до 10 мм, ничем не проявлявшие себя при жизни больных. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, при скрининговых обследованиях щитовидной железы в 18,8% случаев были выявлены непальпируемые узловые образования. Морфологическую верификацию непальпируемых узлов можно получить путем пункции под контролем УЗИ.

Современные аппараты УЗИ с датчиками 7,5 МГц позволяют обнаружить непальпируемые узлы опухоли размерами 2–3 мм и описать их дифференциально-диагностические особенности. УЗИ проводят до операции, включая пункцию под контролем УЗИ для установления морфологического диагноза; УЗИ, проведенное интраоперационно, позволяют оценить

радикальность выполненной операции как в зоне первичного очага, так и в зонах регионарного метастазирования; УЗИ, примененное в послеоперационном периоде, включая динамическое наблюдение за больным, позволяет оценить изменения в ткани щитовидной железы в различные сроки после операции и выявить рецидив и регионарные метастазы на ранней стадии.

Заслуживает внимание ультразвуковая семиотика, вызывающая подозрение на злокачественную опухоль: неровность контура или нарушение непрерывности контуров узла, неравномерная структура узла с преобладанием гипоэхогенных участков (с включением микрокальцинатов и псаммомных телец), выход опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, отсутствие гипоэхогенного ободка («хало») вокруг опухоли, ее солидно-кистозная структура, наличие регионарных метастазов.

Немаловажное значение имеет ультразвуковой метод и для выявления пальпаторно не определяемого поражения регионарных лимфатических узлов, особенно в паратрахеальных зонах. Обязательным является УЗИ органов брюшной полости для выявления первично-множественных опухолей и отдаленных метастазов.

Цитологическое исследование входит в комплекс обязательных диагностических методов при подозрении на рак щитовидной железы. Оно выполняется с помощью аспирационной тонкоигольной биопсии до операции или срочного цитологического исследования отпечатков с поверхности опухоли во время операции.

Показания к цитологическому исследованию возникают при обнаружении патологических образований в щитовидной железе во время скрининга, при наличии очагов, подозрительных по раку щитовидной железы (в самой железе, зонах метастазирования, любой доступной этому исследованию локализации). Противопоказанием к использованию цитологического исследования является близость опухоли к крупным кровеносным сосудам.

При пункции под контролем УЗИ игла видна в виде узкой гиперэхогенной линейной тени; однако чаще виден лишь конец иглы (эхопозитивная точка). Прохождение иглы можно про-

следить по деформации ткани железы или ее смещению во время пункции.

При цитологическом исследовании достоверный ответ при папиллярном раке устанавливается в 89,3% случаев, при фолликулярном — в 78,7%, при медулярном — 80%. Основной причиной диагностических ошибок является небольшое число клеток опухоли в мазке или дистрофия ее клеток. Ошибки при высокодифференцированном фолликулярном раке связаны со сходством этой опухоли с клетками фолликулярной аденомы, находящимися в состоянии дисплазии II и III степени. Правильный диагноз при цитологическом исследовании лимфатических узлов приближается к 100%; в 91% случаев по морфологии метастаза определяют первичную опухоль. При низкодифференцированном раке теряется сходство опухоли со щитовидной железой, поэтому высок процент правильных ответов о наличии злокачественной опухоли и невозможна ее гистологическая дифференцировка.

Таким образом, при цитологическом исследовании высок процент ответов (88–90%) «рак» или «не рак», а в 56,2% имеются указания на гистологическую форму опухоли. В сомнительных случаях, когда клинические данные не соответствуют цитологическому заключению, выполняют трепанобиопсию. В отличие от пункции трепанобиопсия позволяет определить гистологическую структуру опухоли, поэтому достоверность ответов этого метода выше, чем цитологического исследования, хотя этот метод травматичнее пункции. Число ошибочных ответов при этом методе не превышает 10%, они связаны с погрешностями в методике и затруднениями в трактовке морфологических картин.

При *гистологическом исследовании* опухолей щитовидной железы необходимо учитывать разнообразие морфологического строения этого органа. В щитовидной железе имеются три вида клеток:

- А-клетки (фолликулярные); они вырабатывают тироксин; гистогенетически связаны с эпителием третьей жаберной дуги, выстилают просвет фолликулов и расположены на базальной мембране;

- В-клетки (син.: клетки Ашкинази, клетки Гюртля); эти клетки не являются дистрофическими А-клетками, как было принято считать раньше; обладают высокой метаболической активностью и продуцируют биогенные моноамины (серотонин), также развиваются из 3-й жаберной дуги;
- С-клетки (парафолликулярные), синтезируют тирокальцитонин (гормон, регулирующий уровень кальция в клетках и крови); развиваются из дериватов 4-й жаберной дуги.

Лечение. Выбор метода лечения рака щитовидной железы во многом зависит от степени распространения опухоли, ее морфологии, наличия регионарных и/или отдаленных метастазов и других факторов. Основным методом лечения дифференцированных форм рака — *хирургический*, который в ряде случаев дополняют другими методами.

Определенная дискуссия ведется в отношении оптимального объема операции. Авторы, настаивающие на тиреоидэктомии во всех случаях, аргументируют свое решение частой первичной множественностью очагов рака, невозможностью выполнить диагностическое исследование с ^{131}I при оставлении ткани щитовидной железы во время операции, так как она поглотит весь введенный ^{131}I ; при частичной резекции щитовидной железы по этой же причине невозможно провести лечение отдаленных метастазов радиоактивным йодом. В послеоперационном периоде исключается также возможность контроля рецидивов опухоли путем использования теста с тироглобулином.

Сторонники функционально-щадящих операций считают, что лобэктомия с перешейком является минимальным объемом операции при раке щитовидной железы I и II стадии. Они обращают внимание, что представление о множественном поражении щитовидной железы преувеличено; согласно их данным множественные очаги опухоли встречаются при высокодифференцированном раке у 12–15% больных. Исследования, проведенные с контрастированием щитовидной железы *in vivo*, показали, что лимфатическая система доли представляет единую систему, а анастомозы между долями встречаются только в 8%. Современные методы

исследования позволяют до операции определить морфологию подозрительных по озлокачествлению узлов с помощью УЗИ и цитологического исследования. Тиреоидэктомия чревата опасностью серьезных осложнений даже в руках опытного хирурга; так, при этой операции повреждение возвратного нерва отмечается в 5,2–15% случаев, а появление гипопаратиреоза вследствие удаления или травматизации паратиреоидных телец от 2,5 до 20,1% случаев. Согласно рандомизированным исследованиям, проведенным в МНИОИ им. П.А. Герцена с рядом онкологических диспансеров, при раке щитовидной железы I и II стадии живы без рецидива и метастазов 5 лет и более 94,1% больных после тиреоидэктомии, и 93,4% — при выполнении лобэктомии с перешейком у аналогичной группы больных (разница статистически недостоверна).

При решении этого вопроса мы пользуемся критериями, которые помогают найти оптимальное решение. Так, тиреоидэктомия показана при: а) поражении раком обеих долей; б) при наличии отдаленных метастазов дифференцированного рака; в) при наличии солидных и малодифференцированных структур в дифференцированном раке; г) при медуллярном и малодифференцированном раке.

Функционально-сохраняющие операции (лобэктомия с перешейком) показаны: а) при локализации опухоли в одной доле; б) если морфологическое строение опухоли соответствует высокодифференцированному раку.

Многие годы для удаления метастазов рака щитовидной железы, расположенных глубоко за грудиной, использовали Т-образную стернотомию. В настоящее время эту операцию выполняют с помощью видеоассистированной техники с сохранением ее онкологической радикальности без рассечения грудины.

Таким образом, современные методы диагностики позволяют до операции выявить первичную множественность опухолевого роста в щитовидной железе. Дополняя полученные данные показателями интраоперационной диагностики (срочное цитологическое и гистологическое исследования, интраоперационное УЗИ), у большинства больных можно выявить множествен-

ные опухоли щитовидной железы и обоснованно решить вопрос о возможности сохранения неизмененных отделов органа.

Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей щитовидной железы необходимо выполнять с соблюдением онкологических принципов. Пораженную долю целесообразно удалять экстрафасциально с перевязкой щитовидных артерий, выделением возвратного нерва и околощитовидных желез, особенно если опухоль располагается вблизи собственной капсулы железы.

Для окраски околощитовидных желез в целях их обнаружения пользуются 1% раствором метиленовой сини. При этом щитовидная железа окрашивается в бледно-голубой цвет, а околощитовидные железы — в различные оттенки зеленого.

Для сохранения функции околощитовидных желез перевязку нижней щитовидной артерии производят у собственной капсулы щитовидной железы для сохранения питающей эти железы сосудистой ножки. Обязательным является широкий доступ, позволяющий провести тщательную ревизию щитовидной железы и зон регионарного лимфатического оттока, включая околотрахеальную клетчатку. Увеличенные лимфатические узлы необходимо направить на срочное морфологическое исследование. При обнаружении регионарных метастазов операцией выбора является фасциально-фуглярная шейная диссекция по щитовидному варианту. При этой операции единым блоком удаляют клетчатку с лимфатическими узлами внутренней яремной цепи, бокового треугольника шеи, включая зааксессуарную область. Границами данного вмешательства служат: латерально — передний край трапециевидной мышцы, медиально — гортань и трахея, сверху — задняя часть двубрюшной мышцы, снизу — ключица, сзади — лестничные мышцы шеи. При наличии паратрахеальных метастазов удаляют клетчатку этой области и области передневерхнего средостения.

При двустороннем регионарном метастазировании возможно одномоментное оперативное вмешательство на щитовидной железе и лимфатической системе с одной стороны и поэтапное отсроченное удаление клетчатки

шей второй стороны. Нежелательным является одновременная перевязка обеих внутренних яремных вен, которая может явиться причиной нарушения мозгового кровообращения.

Лучевую терапию при злокачественных опухолях щитовидной железы можно использовать в виде наружного облучения и лечения радиоактивным йодом.

Комбинированное и комплексное лечение используют преимущественно при недифференцированных и неэпителиальных злокачественных опухолях щитовидной железы. Показанием к применению дистанционного облучения в сочетании с операцией при дифференцированных формах опухолей этой локализации до настоящего времени признано наличие распространенного поражения с проращением капсулы органа и обширным регионарным метастазированием, особенно в паратрахеальные области и средостение. При неоперабельном раке используют преимущественно предоперационную лучевую терапию с классическим фракционированием дозы по 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. В зону облучения включают первичную опухоль вместе со щитовидной железой, переднебоковые отделы шеи, медиальные $2/3$ надключичных зон и область передневерхнего средостения. Показанием к послеоперационному облучению являются сомнения в радикальности оперативного вмешательства и выявленный только при плановом гистологическом исследовании недифференцированный характер опухоли. Используют лучевую терапию в СОД до 50 Гр с возможностью подведения на отдельные участки (остатки опухоли) до 70 Гр.

Химиотерапия при злокачественных опухолях щитовидной железы имеет вспомогательное значение. Лишь при лимфосаркоме этого органа отмечена высокая эффективность лекарственного лечения в сочетании с лучевым воздействием; отмечены лишь единичные случаи эффективности современных схем противоопухолевого лекарственного воздействия при метастазах недифференцированного рака щитовидной железы.

Гормонотерапия с применением высоких доз тиреоидных препаратов (левотироксина,

тиреоккомба, тиреотома, трийодтиронина) может быть использована для замедления роста нерезектабельных злокачественных опухолей щитовидной железы. Заместительную гормонотерапию тиреоидными препаратами следует использовать после операции на щитовидной железе у всех больных. Данное лечение назначают после операции в дозах, подбираемых с учетом объема вмешательства на щитовидной железе, возраста и общего состояния больного (от 50 до 300 мкг левотироксина в сутки). Правильность подбора суточной дозы контролируют с помощью радиоиммунного анализа содержания гормонов в сыворотке крови. При этом необходимо обеспечить подавление избыточного выделения тиреотропного гормона гипофиза (целевой уровень ТТГ < 1 мЕД/л, в некоторых случаях — меньше нижней границы нормы).

Основной причиной нерадикальных операций при раке щитовидной железы являются диагностические и тактические ошибки, приводящие к гиподиагностике заболевания. Диагноз «аденома ЩЖ» после операции и гистологического исследования приходится менять на «рак ЩЖ», и возникает вопрос о тактике дальнейшего лечения. Если в щитовидной железе определяется остаточная опухоль, выполняют повторную операцию.

Однако нередко после операции опухоль обнаружить не удастся, хотя объем операции (резекция доли, в которой локализовалась опухоль) не был адекватным. В этих случаях без повторной операции у 26,4 % больных возникают рецидивы опухоли. Если повторные операции выполнить всем больным после неадекватного объема первой операции, то у 34% больных в удаленном препарате опухоли не обнаруживают. Повторные операции показаны при опухолевой инвазии капсулы щитовидной железы, при медуллярном и низкодифференцированном раке, при размере удаленной опухоли более 3 см, если граница резекции прошла ближе, чем 2,5 см от края опухоли.

Прогноз при злокачественных опухолях щитовидной железы определяет степень дифференцировки опухоли, ее первичная распространенность и адекватность проведенного лечения. При высокодифференцированных

формах опухоли — папиллярном и фолликулярном раке — излечение достигается более чем у 80–90% больных со сроками наблюдения 10–15 лет. В то же время при недифференцированном и плоскоклеточном раке этого органа описаны лишь единичные благоприятные исходы. Несмотря на использование современных методов комбинированного и комплексного лечения, большинство больных с этими высокозлокачественными опухолями живут менее 1 года от момента установления диагноза. Несомненное прогностическое значение имеют возраст и пол больного. Так, в молодом возрасте встречаются преимущественно высокодифференцированные опухоли с благоприятным прогнозом и медленным прогрессированием. В литературе описаны достоверные случаи излечения папиллярного рака щитовидной железы с периодом наблюдения более 20 лет от момента выявления заболевания.

Литература

- Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований / Под ред. В.И. Чиссова. — М.: Медицина, 2002.
- Барчук А.С. Рецидивы дифференциального рака щитовидной железы // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8. — № 1. — С. 35–41.
- Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Гарькавцева Р.Ф. Алгоритм диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы // Материалы X Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — 2002. — Смоленск. — С. 72–74.
- Злокачественные новообразования в России в 2006 году / Под ред. В.И. Чиссова и В.В. Старинского. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007.
- Лушников Е.Ф., Вторин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М.: Медицина, 2003.
- Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж. О тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы // Материалы межрегиональной конференции с международным участием. — Екатеринбург, 2007.
- Ольшанский В.О., Голубцов А.К., Трофимова Е.Ю. Непальпируемые опухоли щитовидной железы. — М., 1999.
- Привалов В.А., Яйцев С.В. Лимфаденэктомия при раке щитовидной железы // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 31–33.
- Пачес А.И. Рак щитовидной железы. — М., 2006. — 318 с.
- Решетов И.В., Чиссов В.И., Голубцов А.К. Хирургическое лечение распространенных и отдаленных метастазов рака щитовидной железы // Материалы межрегиональной конференции с международным участием. 5–7 апреля 2007 г., Краснодар.
- Трофимова Е.Ю., Волченко Н.Н., Гладунова З.Д. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 17. — С. 1–9.
- Сдвижков А.М., Демидов В.П., Касаткин Ю.Н. Спорные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении предрака и рака щитовидной железы // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 5. — С. 15–21.
- Alloca A., Bonta M., Bencini L. Surgical treatment of thyroid microcarcinoma // *Miherva Chir.* — 2000. — Vol. 55 (3). — P. 159–166.
- Braga M., Graf H., Ogata A. Aggressive behavior of papillary microcarcinoma in a patient with Graves disease initially presenting as cystic neck mass // *J. Endocrinol. Investig.* — 2002. — Vol. 25. — P. 250–253.
- Brooks A.D., Shaha A.R. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen analysis in the surgical management of thyroid tumors // *Ann. Surg. Onkol.* — 2001. — Vol. 8 (2). — P. 92–100.
- Kabebew E., Jtuarte P.H., Siperstein A.E. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristic, treatment, prognostic factors and comparison of staging systems // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88 (5). — P. 1139–1148.
- Kresnic E., Jallowitsch H.J., Micosch P. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma // *Acta. Med. Acustica.* — 2000. — Vol. 1. — P. 32–35.

Глава 4

Заболевания околощитовидных желез

4.1. Анатомо-физиологические данные (*Л.Я. Рожинская*)

Впервые околощитовидные железы (ОЩЖ, эпителиальные тельца) были описаны Sandstrom в 1880 г. В 1896 г. Vassale и Generali установили связь между удалением ОЩЖ и возникновением тетании, а MacCallum (1905) показал роль снижения уровня кальция в крови в возникновении судорог после удаления ОЩЖ (паратиреоидэктомии).

ОЩЖ развиваются из жаберных карманов, верхние — из четвертого, нижние — из третьего. В большинстве случаев у здоровых людей ОЩЖ располагаются на задней поверхности щитовидной железы, чаще их 4 — правая верхняя, правая нижняя и левые — верхняя и нижняя, хотя их количество может варьировать от 1 до 10. В редких случаях может наблюдаться эктопия ОЩЖ в вилочковую железу, тимическую клетчатку, переднее или заднее средостение, или они могут располагаться интрапаратиреоидно. В стандартных ситуациях две верхние ОЩЖ располагаются на уровне перешейка щитовидной железы, а две нижние — у ее нижних полюсов, недалеко от вхождения нижней щитовидной артерии (рис. 4.1, см. вклейку).

Средние размеры ОЩЖ 2 × 4 мм, масса 0,02–0,08 г. Цвет варьирует от желтовато-ко-

ричневого до розового. Имеется хорошо выраженная капсула. Гистологически ткань ОЩЖ состоит из клеток, стромы и жировой ткани. Клеточный состав представлен двумя видами клеток: главными и оксифильными. Главные клетки подразделяются на светлые и темные: светлые клетки характеризуются светлой окраской, четкими границами, большим содержанием гликогена; темные — соответственно темной окраской, густой ацидофильной цитоплазмой, нечеткими границами.

ОЩЖ вырабатывают паратиреоидный гормон (ПТГ) — главный регулятор гомеостаза кальция и фосфора. В 1925 г. Collip предположил, что введение экстракта ткани ОЩЖ нормализует уровень кальция после паратиреоидэктомии. В 1959 г. Aurbach выделил и очистил паратиреоидный гормон из ткани ОЩЖ. В дальнейшем было показано, что ПТГ синтезируется из 115-аминокислотного полипептида — пре-про-ПТГ, от которого в пределах клеток ОЩЖ отщепляется про-ПТГ (90 аминокислот), а затем ПТГ (84 аминокислоты). ПТГ — основная биологически активная форма, которая секретруется и накапливается в ОЩЖ (рис. 4.2). Процесс биосинтеза длится менее часа. ПТГ_{1–84} секретруется посредством экзоцитоза в течение нескольких секунд после стимуляции гипокальциемией. Кальций регулирует не только

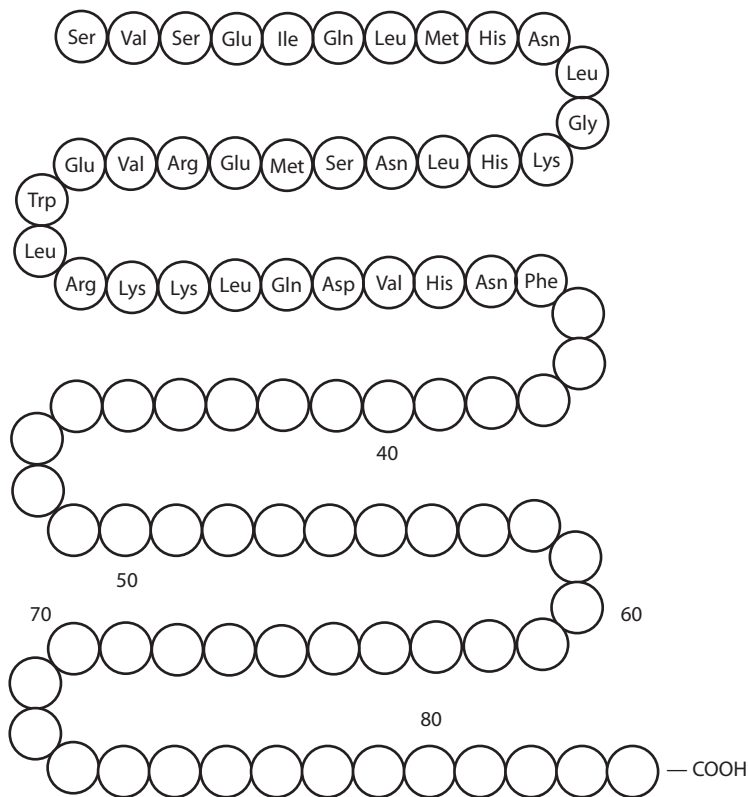


Рис. 4.2. Структура ПТГ

секрецию, но также синтез и деградацию ПТГ. На рис. 4.3 показано функциональное значение различных участков молекулы ПТГ.

Период полужизни ПТГ₁₋₈₄ от 2 до 4 мин. Он деградирует в печени и почках на N- и C-терминальные фрагменты. Последний отщепляется в почках и его период полужизни в 5–10 раз больше. Циркулирующий ПТГ включает:

- интактный ПТГ — от 5 до 30%;
- C-терминальный фрагмент — 70–95%;
- N-терминальный фрагмент — до 1%.

Существует также и полипептид, родственный паратгормону (ПТГ-подобный пептид). В течение последних двух десятилетий этот гормон стал предметом повышенного внимания. Он отличается от ПТГ тремя важными особенностями: синтезируется и секретируется различными нормальными тканями и злокачественными опухолями; в сравнении с ПТГ удлинен со стороны COOH-терминального конца; во многих тканях действует скорее как

паракринный и аутокринный фактор, а не классический гормон, несмотря на их структурную схожесть; существуют различия в эффектах, обусловленные различиями в мишенях и в структурно-функциональных взаимодействиях.

Обмен кальция. В норме в организме сохраняется устойчивое равновесие кальция, т.е. количество кальция, поступившего с пищей, равно количеству этого элемента, которое выделяется преимущественно почками и кишечником.

Важность поддержания гомеостаза кальция определяется его ролью в большом числе физиологических процессов: он участвует в оплодотворении, мембранной проницаемости, свертывании крови, мышечном сокращении; ионы кальция являются внутриклеточными мессенджерами. В среднем взрослый мужчина потребляет в сутки 900–1000 мг кальция, взрослая женщина — 600–700 мг, из которых при нормальной абсорбции в пищеварительном тракте

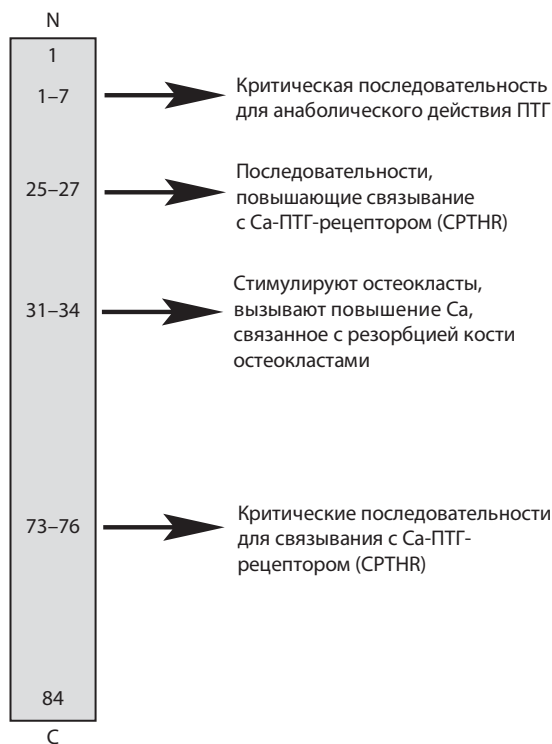


Рис. 4.3. Функциональное значение различных участков молекулы ПТГ

всасывается до 20–40%. Значительная же часть попавшего с пищей кальция проходит через кишечник транзитом и совместно с кальцием, входящим в состав пищеварительных секретов (приблизительно 200 мг) покидает организм вместе с калом. В результате суммарная суточная интестинальная экскреция кальция составляет около 800 мг. Оставшиеся 200 мг абсорбированного в кишечнике кальция элиминируются из организма преимущественно с мочой. Основным местом абсорбции кальция являются двенадцатиперстная и тощая кишки, но некоторое количество этого элемента всасывается в подвздошной и толстой кишках. Доступность кальция для абсорбции зависит от многих диетических факторов, включая присутствие фосфатов, жирных кислот и фолатов, которые связывают кальций и делают его недоступным для абсорбции. Всасывание кальция в кишечнике осуществляется за счет активного транспорта против электрохимического гради-

ента, а также (когда содержание кальция в пище и, следовательно, его концентрация в просвете кишки чрезмерно возрастают) — за счет пассивной диффузии. Через клетку реабсорбируемый кальций переносится при помощи зависимого от витамина D кальцийсвязывающего белка.

Всасывание кальция в кишечнике в норме определяется не его поступлением с пищей, а гормональной регуляцией системы активного транспорта кальция из просвета кишечника в кровь.

В норме содержание общего кальция в сыворотке (или плазме) составляет 8,8–10,3 мг% или 2,2–2,6 ммоль/л (1 мг% кальция равен 0,25 ммоль/л). Кальций плазмы находится в трех основных формах примерно в следующих пропорциях: около 40% связано с плазменными белками, прежде всего с альбумином в соотношении 0,8 мг% (0,2 ммоль/л) кальция на 1 г% (10 г/л) альбумина; приблизительно 10% связано с органическими и неорганическими анионами (фосфат, бикарбонат, сульфат, лактат и цитрат); оставшиеся ~50% циркулируют как свободный физиологически активный ионизированный кальций (4–5 мг%, или 1–1,25 ммоль/л).

Так как до 40% кальция плазмы связано с белками, и эта связь зависит от рН крови, значительные изменения концентрации белка в плазме, присутствие аномальных белков и крупные перемещения внеклеточной концентрации ионов водорода могут оказывать влияние на долю связанного плазменного кальция. В меньшей степени на соотношение фракций плазменного кальция влияют концентрации органических анионов (цитрат, фосфат, бикарбонат). В результате определение общего кальция плазмы может неточно отражать концентрацию ионизированного кальция.

Определяющей в клинической практике является концентрация ионизированного кальция (Ca^{2+}) в плазме, так как эта форма является единственной биологически активной в нервах, мышцах и других органах-мишенях. В обычной практике соотношение между ионизированным и общим кальцием достаточно постоянно, поэтому обычно определяют концентрацию общего кальция. В то же время у уремических больных, пациентов с тяжелыми гипопропротеине-

мическими состояниями и значительными расстройством кислотно-основного равновесия более предпочтительно определение ионизированного кальция.

Почки участвуют в обмене кальция посредством фильтрации и реабсорбции, причем поток кальция, обрабатываемый почками, во много раз превышает те количества кальция, которые всасываются в кишечнике и составляют обменный пул в скелете. В клубочках фильтруется ионизированный кальций и кальций, находящийся в виде низкомолекулярных комплексов с органическими анионами (суммарно обе фракции составляют 60% или 60 мг кальция/л плазмы), остальное количество кальция связано с белком и не проходит через клубочковый фильтр. В минуту через обе почки человека протекает около 1200 мл крови или 660 мл плазмы крови. В клубочках из этого количества плазмы образуется приблизительно 125 мл фильтрата, поступающего в просвет канальцев (или около 180 л/сут). В этом количестве ультрафильтрата содержится $60 \text{ мг/л} \times 180 \text{ л} \approx 11\,000 \text{ мг}$ кальция, т.е. за сутки в почках фильтруется около 11 г кальция.

Наибольшая реабсорбция кальция происходит в проксимальном канальце (около 60%) и в толстой восходящей части петли Генле (20%), а остальная часть реабсорбируется в дистальном извитом канальце (5–15%) и в системе собирательных трубок (2–8%). В целом реабсорбция в норме составляет от 97 до 99%.

Реабсорбция кальция в проксимальном канальце и толстой восходящей части петли Генле является преимущественно пассивной и парацеллюлярной, а электрохимические силы, управляющие ею прямо или косвенно, зависят от реабсорбции натрия. В противоположность этому реабсорбция кальция в более дистальных отделах является активной и трансцеллюлярной. Здесь осуществляется гомеостатическая регуляция реабсорбции кальция.

Интересным свидетельством существующих отличий в реабсорбции кальция и натрия в дистальном извитом канальце является тот факт, что диуретики, которые тормозят реабсорбцию натрия в данном сегменте канальца, способствуют реабсорбции здесь кальция. И на-

оборот, диуретики, которые оказывают эффект преимущественно в проксимальном канальце и/или толстой восходящей части петли Генле, тормозят реабсорбцию обоих ионов. Регуляция обмена кальция и фосфора осуществляется комплексным взаимодействием следующих субстанций (кальцитропных гормонов): ПТГ, кальцийчувствительным рецептором (CaSR), через который происходит влияние кальция на ПТГ и обратно, активным метаболитом витамина D (или D-гормона) — кальцитриолом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и в определенной мере — кальцитонином, которые воздействуют на органы-мишени: почки, кости и тонкий кишечник.

На рис. 4.4 представлены основные этапы регуляции обмена кальция и фосфора.

Эта комплексная гомеостатическая система существует для поддержания уровня кальция в пределах колебаний не более 2% от нормативных значений. ПТГ — самый важный кальцитропный гормон. Как видно из рис. 4.4, снижение уровня кальция в крови приводит к увеличению образования ПТГ в ОЩЖ. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в почках и повышает экскрецию фосфора. Также ПТГ индуцирует высвобождение кальция и фосфора из костного депо. ПТГ стимулирует продукцию кальцитриола почками, что в свою очередь повышает всасывание кальция в кишечнике. Все вышеизложенное способствует увеличению содержания кальция в крови.

В зависимости от длительности и выраженности гипокальциемии включаются различные механизмы повышения секреции ПТГ: от секунд до минут — экзоцитоз ПТГ из секреторных пузырьков во внеклеточную жидкость; от минут до 1 ч — уменьшение внутриклеточной деградации ПТГ; от нескольких часов до нескольких дней — увеличение экспрессии гена ПТГ (также стимулируется низким уровнем кальцитриола); от нескольких дней до нескольких недель — пролиферация клеток ОЩЖ (также стимулируется низким уровнем кальцитриола).

Известно, что очень небольшие колебания уровня кальция вызывают значительные флуктуации ПТГ. Например, нормальной считается концентрация ионизированного кальция

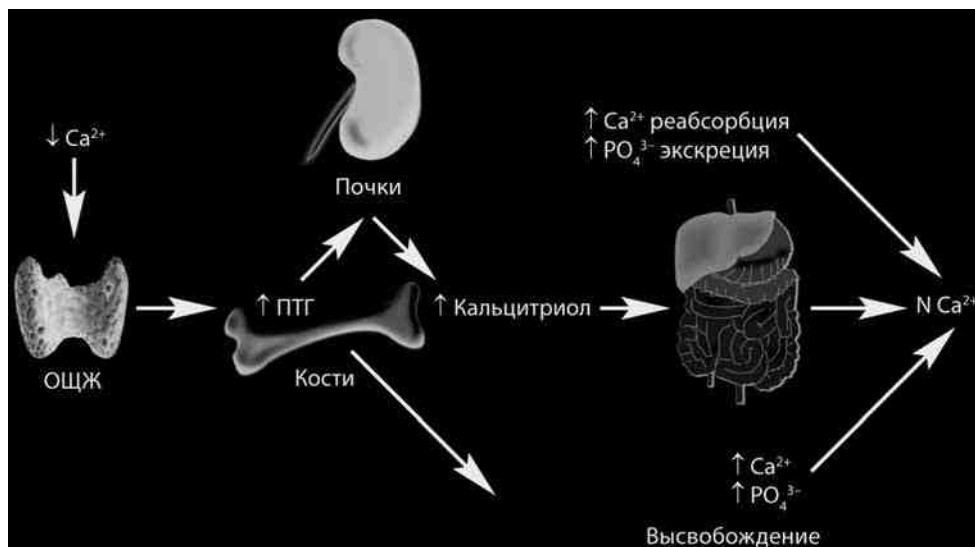
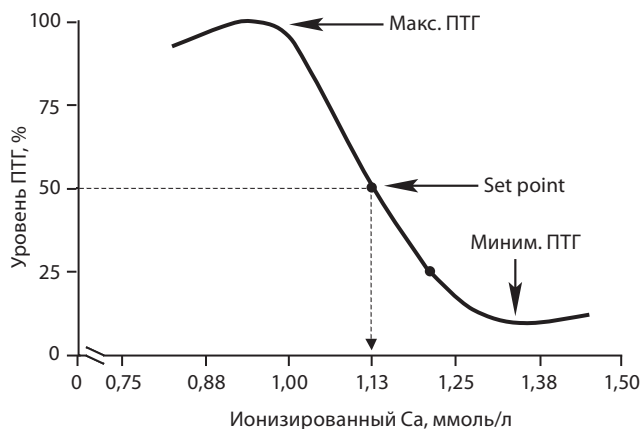


Рис. 4.4. Основные этапы регуляции обмена кальция и фосфора (Brown E.M. // In: The parathyroids — basic and clinical concepts / Ed. J.P. Bilezikian et al. — 2nd ed. — 2001)

1,2 нмоль/л. Снижение этого показателя до 1,13 нмоль/л (на 0,07 нмоль/л) вызывает повышение ПТГ на 25% от его максимальных значений. Если концентрация кальция падает ниже нормальных значений, то клетки ОЩЖ быстро увеличивают секрецию ПТГ. Если гипокальциемия значительно выражена, продукция ПТГ повышается до максимального уровня. При увеличении концентрации кальция уровень ПТГ падает, достигая минимальных значений в пределах 10% от максимального уровня. Таким образом, взаимоотношения между кальцием и ПТГ характеризуются обратной зависимостью по законам сигмоидальной кривой. На рис. 4.5 четко видно, что кривая концентрации ПТГ как в нижней, так и в верхней своей части приобретает форму плато, и дальнейшие изменения концентрации ионизированного кальция не вызывают изменений уровня ПТГ. Центральная часть этой кривой отражает значение уровня кальция, выше которого ОЩЖ наиболее чувствительны к его изменениям. Концентрация кальция, при которой секреция ПТГ возрастает на 50%, называется *set point* (заданная точка). Эта точка иллюстрирует чувствительность ОЩЖ к регуляции секреции ПТГ кальцием.

Основной механизм, реагирующий на минимальные колебания концентрации внекле-

точного кальция, стал понятен только после открытия кальцийчувствительного рецептора. Это первый рецептор, где роль природного лиганда выполняет ион, а не пептидный гормон, гликопротеин или внеклеточное органическое вещество. Он состоит из 1078 аминокислотных остатков, связан с G-белком, встроен в мембрану клеток ОЩЖ и почечных канальцев (рис. 4.6, см. вклейку). Рецептор состоит из длинной аминотерминальной части, 7 трансмембранных сегментов и внутриклеточного короткого карбокситерминального конца. Когда он активируется небольшим увеличением уровня Ca^{2+} , кальций-рецепторный комплекс действует через один или более гуаниннуклеотидсвязывающий (G) белок через вторичный мессенджер, каковым являются внутриклеточный кальций и инозитолфосфат, и замедляет секрецию ПТГ. Наоборот, эффект деактивации рецептора небольшим снижением Ca^{2+} в крови стимулирует секрецию ПТГ. Повышение концентрации циркулирующих ионов кальция приводит к конформационным изменениям в экстрацеллюлярном домене этого трансмембранного белка с дальнейшим преобразованием его в интрацеллюлярный сигнал, подавляющий секрецию ПТГ и модулирующий процессы транспорта бивалентных ионов и воды в почечных канальцах.



- Малые изменения кальция в сыворотке приводят к значительным колебаниям уровня ПТГ
- set point — точка, иллюстрирующая чувствительность ОЩЖ к кальцию сыворотки

В почках ПТГ, взаимодействуя со своим рецептором, стимулирует накопление цАМФ, увеличивает активность транспорта ионов кальция и магния. Кальций через CaSR снижает активность апикальных калийзависимых каналов, приводя к уменьшению транспорта Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Влияние ПТГ на дифференциацию остеокластов и остеобластов. Остеобласты и остеокласты происходят из стромальных мезенхимальных клеток, вначале образуются преостеобласты, а затем остеобласты, для развития которых необходимы транскрипционные факторы. Преостеокласты получают сигналы от ПТГ и ПТГ-подобного пептида, простагландинов, цитокинов и кальцитриола и в ответ на эти сигналы секретируют цитокины. Наиболее важными из них являются лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ). RANKL и М-КСФ необходимы для активации костной резорбции. RANKL связывается со своим рецептором RANK на клетках остеокластической линии и увеличивает как количество остеокластов, так и их функциональную активность. М-КСФ стимулирует предшественники остеокластов.

Влияние ПТГ на костеобразование. ПТГ-активированные рецепторы на остеобластах стимулируют экспрессию фактора роста фибро-

бластов 2-го типа (ФРФ-2), который усиливает пролиферацию преостеобластов. ПТГ также стимулирует экспрессию ИРФ-1, который усиливает образование белков Vcl-2 и Vcl-xl . Эти белки предохраняют остеобласты от инициации процесса апоптоза, вследствие чего удлиняется их рабочая жизнь и увеличивается костное формирование. ИРФ-1 и ФРФ-2 стимулируют обратное превращение покоящихся клеток в остеобласты. ПТГ-стимулированные остеобласты продуцируют прогомон ПТГ и ПТГ-подобный пептид, которые превращаются в компоненты, стимулирующие костеобразование.

Влияние ПТГ на уровень кальция через костную резорбцию. Секреция ПТГ приводит к высвобождению Ca^{2+} из кости и увеличению уровня кальция в крови. Механизмы, играющие роль в переносе Ca^{2+} из кости в кровотоки: остецитопосредованный короткий обмен между костной тканью и кровью; остеокластобусловленная костная резорбция. Оба механизма действия ПТГ на кость являются негормональными, обусловлены обменом кальция между костью и внеклеточной жидкостью. Секреция ПТГ ответственна за тонкую регуляцию уровня кальция в крови.

Действие ПТГ на почки. Реабсорбция кальция происходит в дистальных канальцах. Фильтруемый кальций реабсорбируется в нефроне. Этот процесс идет по двум основным путям:

Рис. 4.5. Взаимосвязь между концентрациями кальция и ПТГ (адаптировано из Mayer G.P. et al. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — P. 1036–1042; Felsenfeld A.J., Llach F. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43. — P. 771–789)

- 1) кальций реабсорбируется пассивно в проксимальных канальцах и петле Генле вниз по падению электрохимических градиентов, образуемых при реабсорбции натрия и воды;
- 2) транспорт кальция активно регулируется в соответствии с балансом кальция.

Паратиреоидный гормон действует на второй путь. ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в восходящем отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах посредством увеличения активного потребления кальция с помощью Ca^{2+} -АТФазы и Na^{+} - Ca^{2+} -противотока. Скорость экскреции кальция уменьшается. Повышенный уровень кальция в крови сам по себе вносит вклад в кальциурию, активируя кальций-чувствительный рецептор. ПТГ стимулирует 1α -гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}$ в почках, непрямым путем стимулируя всасывание кальция в кишечнике.

Проксимальная тубулярная реабсорбция фосфата. ПТГ — главный фактор, влияющий на концентрацию фосфора в крови, подавляющий проксимальную и частично тубулярную его реабсорбцию и значительно усиливающий его экскрецию. Этот эффект обусловлен уменьшением активности натрий-фосфатного котранспортера в мембране проксимальных канальцев.

Влияние ПТГ на кишечник. Абсорбция кальция происходит в тонком кишечнике. ПТГ стимулирует этот процесс непрямым путем, увеличивая продукцию кальцитриола в почках за счет повышения синтеза 1α -гидроксилазы в проксимальных канальцах. Около 50% пациентов с первичным гиперпаратиреозом имеют высокую концентрацию кальцитриола как результат этого эффекта ПТГ. ПТГ снижает активность 24 -гидроксилазы, которая инактивирует кальцитриол. Этот эффект ПТГ особенно значим в поддержании гомеостаза кальция у пациентов с дефицитом витамина D. Кальцитриол индуцирует синтез кальцийсвязывающего белка в клетках кишечного эпителия, что способствует эффективной абсорбции кальция в кровь. ПТГ увеличивает кишечную абсорбцию и кальция и фосфора, влияя на метаболизм витамина D.

«Неклассические» эффекты ПТГ. Классические клетки-мишени для ПТГ расположены

в костной ткани (остеобласты, остеокласты, хондроциты) и почках (канальцевые клетки). Они отвечают на воздействие ПТГ активацией аденилатциклазы и внутриклеточным накоплением цАМФ или посредством активации фосфолипазы C и протеинкиназы. В неклассических клетках-мишенях, к которым относятся эритроциты, лимфоциты, печеночные клетки, гладкомышечные клетки, пейсмейкерные и мышечные клетки сердца, ПТГ действует исключительно с помощью фосфолипазы C/протеинкиназы.

В ряде экспериментальных исследований обнаружен эффект ПТГ на жировую ткань, печень, сердечно-сосудистую систему и нервномышечные функции. При гиперпаратиреозе описано нарушение толерантности к глюкозе и расстройства липидного обмена, схожие с метаболическим синдромом.

В сердце и сосудах обнаружены рецепторы ПТГ и ПТГ-подобного пептида. На изолированных кардиомиоцитах выявлены ино- и хронотропные эффекты ПТГ. Обнаружено, что ПТГ повышает внутриклеточное содержание Ca^{2+} и активность цАМФ в кардиомиоцитах. На изолированных кардиомиоцитах показана способность ПТГ к разобщению окислительного фосфорилирования, снижению содержания АТФ, нарушению Ca^{2+} -АТФазной активности, ведущему к интрамиотической перегрузке кальцием. Имеются указания на то, что ПТГ активирует фибробласты и оказывает перmissive действие на развитие фиброза в миокарде. На схеме (рис. 4.7) суммированы возможные эффекты ПТГ на сердечно-сосудистую систему.

Методы определения ПТГ в крови. ПТГ метаболизируется в ОЩЖ и периферических тканях на карбокси- и аминоконцевые фрагменты, отличающиеся по своей биологической активности и функциям, скорости выведения из кровотока. Многообразие метаболитов ПТГ, обладающих и не обладающих биологической активностью (суммированы в табл. 4.1), может создавать значительные трудности при определении лабораторными методами концентрации именно активного гормона, а не его инертных частей.

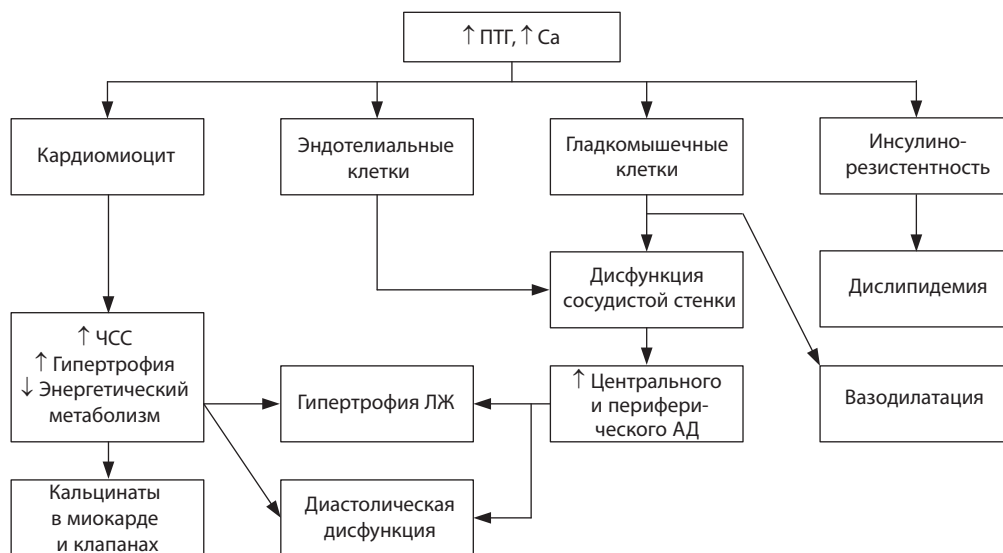


Рис. 4.7. Влияние избытка ПТГ и Ca^{2+} на сердечно-сосудистую систему

Таблица 4.1

ПТГ и его фрагменты в крови

Группа пациентов	Интактный ПТГ	С-концевые фрагменты
Здоровые лица	20% (14% – интактный ПТГ; 4,4% – ПТГ, лишенный N-концевых фрагментов; 1,6% – аминок-ПТГ)	80%
Пациенты с ХПН	5% (2,5% – интактный ПТГ; 1,8% – ПТГ, лишенный N-концевых фрагментов; 0,7% – аминок-ПТГ)	95%

Почки являются вторым органом после печени, в котором происходит разрушение ПТГ. После фильтрации в клубочке нефрона все молекулы ПТГ активно реабсорбируются клетками проксимальных канальцев с помощью двух механизмов: путем связывания с рецепторами к ПТГ и через эндоцитоз системой мегалин/кубулин. В результате в конечной моче фрагменты ПТГ не обнаруживаются.

Так как почки играют важную роль в катаболизме интактного ПТГ и его фрагментов, при нарушении их функции наблюдается тенденция к накоплению фрагментов ПТГ в крови. Тем не менее это накопление не пропорционально степени почечной недостаточности, что может объясняться следующими причинами: почеч-

ный клиренс С-концевых фрагментов ниже, чем интактного ПТГ_{1–84} и, как стало известно в последнее время, ОЩЖ также секретируют С-концевые фрагменты, а именно ПТГ_{7–84}, таким образом повышая их долю в крови.

В настоящее время для определения концентрации ПТГ используются две основных методики измерения интактного ПТГ с двумя типами антител (так называемые «бутербродные» методики). В методике второго поколения, применяющейся с 1987 г. по настоящее время, используются антитела против С-концевого фрагмента ПТГ (эпитопы 39–84, 44–84, 55–64 или 53–84, иммобилизованные на пластиковых поверхностях, связывающиеся с интактным ПТГ_{1–84} и С-концевым фрагментом ПТГ) и антитела против N-концевого фрагмента ПТГ (эпитопы «проксимальный» 13–34 или «дистальный» 26–32, которые метятся различными методами). Измерение интактного (зрелого) ПТГ_{1–84} может быть проведено иммунорадиометрическим или иммунохемилюминисцентным методами, которые дают сходные результаты, но последний метод занимает меньше времени и не остаются радиоактивные отходы. Недостаток методов II поколения – могут определяться большие неактивные фрагменты ПТГ, например 7–84.

С 2000 г. в клиническую практику вошли методы III поколения (также «бутербродные» методики): используются антитела против эпитопа 39–84 и N-концевых 1–4 и 1–5 фрагментов ПТГ. Преимущества — высокая специфичность; недостаток — определяется особая форма ПТГ — так называемый аминок-ПТГ, — обнаруживаемый у пациентов с карциномой ОЩЖ и с тяжелыми вариантами течения первичного и вторичного гиперпаратиреоза.

Souberbielle и соавт. оценили внутреннюю вариабельность методик определения концентрации ПТГ для 15 различных наборов (13 — II поколения и 2 — III поколения). Эта работа продемонстрировала, что мы можем как недооценивать, так и преувеличивать концентрации ПТГ в зависимости от выбранного метода его определения. При этом у пациента в одной лаборатории может быть определен уровень ПТГ 150 или 300 пг/мл, в другой — от 83 и 323 пг/мл до 160 и 638 пг/мл соответственно.

При сравнении методик II и III поколения выявлена высокая корреляция уровня ПТГ, определенного различными способами, у пациентов с ХПН на диализе. Средние уровни ПТГ на 30–60% были ниже при использовании методик III поколения. Одновременное использование этих двух методик позволяет подсчитать уровень ПТГ_{7–84}, являющегося антагонистом биологического действия интактного ПТГ и играющего «протективную» роль при терминальной стадии ХПН. Тем не менее в настоящее время пока наиболее распространены методики II поколения.

Литература

- Вандер А. Регуляция обмена кальция и фосфора // В кн.: Физиология почек: пер. с англ. — СПб.: Питер, 2000. — С. 214–224.
- Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — № 2. — С. 33–42.
- Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки // В кн.: Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 62–75.
- Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования // В кн.: Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 24–48.
- Brown E.M. Four-parameters model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 572–581.
- Brown E.M., Hebert S.C. A cloned extracellular Ca(2+)-sensing receptor: Molecular mediator of the actions of extracellular Ca²⁺ on parathyroid and kidney cells? // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49. — P. 1042.
- Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / Ed. in chief C.J. Rosen. — 7th ed. — Washington: ASBMR, 2009. — 144 p.

4.2. Гипопаратиреоз (Л.Я. Рожинская)

Гипопаратиреоз — недостаточность функции ОЩЖ, характеризующаяся пониженной продукцией паратиреоидного гормона или возникновением резистентности к действию паратиреоидного гормона, что обуславливает нарушение обмена кальция и фосфора.

Исторические данные. Впервые тетанию описал в 1830 г. Штейн-Гейм. Термин «тетания» введен в 1852 г. Корвизаром. На самостоятельную роль ОЩЖ впервые указал в 1895 г. Кон. В 1906 г. Эрдгейм установил связь тетании с удалением ОЩЖ. В 1908 г. МакКоллум впервые обнаружил снижение содержания кальция в крови после удаления ОЩЖ. Паратгормон открыл Коллип в 1925 г.

Эпидемиология. Гипопаратиреоз различного генеза встречается у 0,2–0,3% населения.

Этиология

Послеоперационный гипопаратиреоз: в результате хирургических вмешательств на щитовидной и околощитовидных железах.

Гипопаратиреоз как следствие повреждения околощитовидных желез:

- лучевыми воздействиями;
 - инфекционными факторами;
 - при амилоидозе;
 - при кровоизлияниях в гормонально-неактивную опухоль железы.
- Идиопатический гипопаратиреоз.**
- Синдромы резистентности к ПТГ:**
- псевдогипопаратиреоз;
 - псевдопсевдогипопаратиреоз.

Патогенез послеоперационного гипопаратиреоза и гипопаратиреоза вследствие повреж-

дений ОЩЖ. Обе формы заболевания имеют сходный патогенез и клиническую картину, различаясь только этиологическими аспектами, которые вытекают из названия формы гипопаратиреоза, указанной в классификации.

Недостаток ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия ПТГ на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением мобилизации его из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. В генезе гипокальциемии имеет значение уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D, продукция которого зависит от ПТГ. Создание отрицательного кальциевого баланса и избытка фосфора в организме ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, что обуславливает повышенную судорожную активность.

Патогенез идиопатического гипопаратиреоза. Идиопатический гипопаратиреоз — редкое заболевание, которое может начаться в любом возрасте. Описаны спорадические и наследственные случаи.

Наследственный гипопаратиреоз часто оказывается компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 1 (АПС 1). Другие основные компоненты синдрома АПС 1: хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых и первичная надпочечниковая недостаточность. Менее часто встречающиеся состояния при этом синдроме — первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, витилиго, аутоиммунный гастрит, алопеция, стеаторея. Как правило, АПС 1 возникает в детстве, и чаще его первым проявлением бывает кандидоз. У 30% пациентов находят аутоантитела к ПТГ.

Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обычно бывает спорадическим, реже семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием, обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ. Может проявляться в любом возрасте. Аутоантитела к ПТГ отсутствуют. Один

из вариантов заболевания обусловлен нарушением образования ПТГ из проПТГ.

Наследственные синдромы, при которых идиопатический гипопаратиреоз сочетается с пороками развития:

- с пигментным ретинитом, офтальмоopleгией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией (синдром Кирнса—Сейра);
- с задержкой роста и сужением костно-мозговых каналов длинных трубчатых костей (синдром Кенни);
- с глухотой, митральной недостаточностью, нефритом.

Патологическая анатомия. При патологоанатомическом исследовании в ОЩЖ нередко обнаруживают явления атрофии или дистрофии, иногда очаги воспалительных инфильтратов. В ряде случаев гистологические изменения в околощитовидных железах отсутствуют. Часто обнаруживают кровоизлияния и эрозированные язвы на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Выявляют также воспалительные и дистрофические изменения в печени и почках.

Классификация. Поскольку кардинальным симптомом гипопаратиреоза является гипокальциемия, целесообразно привести классификацию синдрома гипокальциемии.

Гипокальциемии можно разделить на 2 большие подгруппы, связанные с уровнем секреции ПТГ: с низкой концентрацией ПТГ в крови и с повышенным его уровнем.

Основные причины гипокальциемии

1. Гипокальциемии с низким уровнем ПТГ (гипопаратиреоз)

- Агенезия ОЩЖ (в том числе и синдром Ди Джорджи).
- Деструкция ОЩЖ:
 - хирургическая;
 - облучение;
 - инфильтрация метастазами или при системных заболеваниях.
- Аутоиммунное поражение ОЩЖ:
 - изолированное;
 - полигландулярное (тип 1).
- Снижение секреции ПТГ:
 - дефекты гена ПТГ;
 - гипомагнемия;

- неонатальная гипокальциемия (связанная с гиперкальциемией матери);
- синдром «голодных костей» (после паратиреоидэктомии);
- мутации кальцийчувствительного рецептора.

2. Гипокальциемии с высоким уровнем ПТГ (вторичный гипопаратиреоз)

- Дефицит витамина D (недостаток питания/инсоляции, мальабсорбция, болезни печени, острая или хроническая почечная недостаточность).
- Резистентность к витамину D: почечная канальцевая дисфункция (синдром Фанкони), дефекты рецептора витамина D.
- Резистентность к ПТГ (псевдогипопаратиреоз, гипомагниемия).
- Медикаментозные гипокальциемии:
 - донаторы кальция (гемотрансфузии цитратной крови, фосфаты);
 - ингибиторы костной резорбции (бисфосфонаты, кальцитонин, пликамицин, нитрат галлия, цисплатин, доксорубицин);
 - препараты, нарушающие метаболизм витамина D (противосудорожные, кетоконазол).
- Разные причины:
 - острый панкреатит;
 - острый рабдомиолизис;
 - массивный лизис опухоли;
 - остеобластические метастазы;
 - гипервентиляция;
 - токсический шок.

Клиническая классификация гипопаратиреоза: различают латентную и манифестную формы заболевания. Латентный гипопаратиреоз протекает без видимых внешних симптомов и выявляется лишь при действии провоцирующих факторов или при специальном исследовании.

Клиническая картина. При уровне кальция в крови 2,0–2,2 ммоль/л (средние нормативные значения 2,25–2,75 ммоль/л, в ряде лабораторий 2,15–2,6 ммоль/л) гипокальциемия может протекать бессимптомно. При более низких значениях кальция могут наблюдаться симптомы нейромышечной возбудимости, эктопическая кальцификация (например в базальные

ганглии, что может сопровождаться экстрапирамидными нарушениями), субкапсулярная катаракта.

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, которые приводят к повышению нейромышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной активности. Симптомы нейромышечной возбудимости суммированы ниже в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Симптомы нейромышечной возбудимости

Судорожные сокращения различных мышечных групп		
скелетных	дыхательных	желудочно-кишечного тракта
Фибриллярные подергивания, тонические судороги; тетания; карпопедальный спазм; парестезии (чаще пальцев рук, ног, вокруг рта); Симптомы Хвостека и Труссо	Ларинго- и бронхоспазм	Дисфагия, рвота, поносы или запоры
Вегетативные нарушения	Трофические нарушения	Изменения психики
Жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение	Катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение	Неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия
Удлинение интервала QT на ЭКГ		

Выявление скрытых форм тетании и диагностика заболевания вне приступа проводится на основании характерных симптомов, связанных с повышением возбудимости двигательных нервов. Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва: 1-й степени — сокращение всех мышц лица на стороне покалывания, 2-й степени — сокращение мышц в области крыльев носа и угла рта, 3-й степени — сокращение мышц только в области угла рта. Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы век при покалывании

у наружного края глазницы. Симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–2 мин после сдавливания плеча жгутом или манжетой для измерения АД.

Лабораторные данные. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз, являются: гипокальциемия; гиперфосфатемия; гипокальциурия; снижение уровня паратгормона в сыворотке крови.

Определение всех вышеперечисленных показателей обязательно для постановки диагноза.

Наиболее часто используемым тестом для установления гипокальциемии служит определение уровня общего кальция в крови 2–3 раза. При сомнении в результатах анализов и атипичных симптомах гипокальциемии необходимо измерение уровня ионизированного кальция. Это особенно важно для пациентов с гипоальбуминурией. В этих ситуациях лучше всего прямое измерение концентрации ионизированного кальция, которая в норме колеблется в пределах 1,0–1,29 ммоль/л. Однако не всем лабораториям доступно прямое измерение. В этих условиях применяют расчет общего кальция в зависимости от уровня альбумина в крови, принимая во внимание, что концентрация общего кальция снижается на 0,2 ммоль/л. Например, если пациент имеет уровень альбумина ниже нормы на 20 г/л, то измеренный уровень общего кальция будет ниже на 0,4 ммоль/л. То есть при измеренном общем кальции 2,0 ммоль/л скорректированный на альбумин кальций составит 2,4 ммоль/л, что укладывается в нормальные значения.

Если не выявлена гипоальбуминемия, а у пациента установлен низкий уровень общего и/или ионизированного кальция, необходимо проведение тестов, помогающих установить причину гипокальциемии.

Среди многих анализов наиболее существенное значение имеют определение креатинина, амилазы, АСТ, АЛТ, билирубина, магния, фосфата, ПТГ, 25(ОН)D₃. Эти тесты выполняются селективно, в зависимости от анамнеза пациента, данных осмотра. Необходимо учитывать, что исследование ПТГ и витамина D не всегда можно быстро выполнить. При отсутствии ХПН,

острого панкреатита, билиарного цирроза, синдромов клеточного лизиса наиболее вероятной причиной гипокальциемии являются нарушения секреции ПТГ и/или нечувствительности органов-мишеней, а также недостаток или патология метаболизма витамина D.

Гипокальциемию может обуславливать снижение уровня магния в сыворотке крови, индуцируя резистентность к ПТГ или его дефицит. Магний должен быть измерен у любого больного с гипокальциемией, причина которой не ясна. Снижение уровня магния в крови чаще наблюдается у пациентов с малабсорбцией или алкоголизмом.

У пациентов с уровнем магния более 0,4 ммоль/л и у лиц без гиперфосфатемии, обусловленной ХПН или распадом тканей, должны быть обязательно измерены уровни сывороточного фосфата, ПТГ, витамина D и его метаболитов для уточнения причин гипокальциемии.

Гипофосфатемия указывает либо на избыточную секрецию ПТГ, которая может возникать на фоне гипокальциемии при дефиците потребления витамина D или нарушении его метаболизма, или на низкое потребление фосфата с пищей. Эти две причины гипофосфатемии определить достаточно просто на основании анализа анамнеза и других показателей. Для разграничения этих причин можно использовать оценку фракционной экскреции фосфата: у пациентов с гипофосфатемией за счет низкого потребления фосфата теоретически весь фильтруемый фосфат реабсорбируется и фракционная экскреция будет менее 5%. Фракционная экскреция фосфата более 5% может указывать на фосфатурию и вторичный гиперпаратиреоз.

Гиперфосфатемия и гипокальциемия при отсутствии ХПН и признаков тканевого распада теоретически указывают на гипопаратиреоз или псевдогипопаратиреоз.

Измерение содержания ПТГ в крови дает существенную информацию у пациентов с гипокальциемией, но должно быть корректно интерпретировано при условии многократного измерения кальция. Гипокальциемия — наиболее сильный стимул для секреции ПТГ, и поэтому гипокальциемия при сниженной или даже нор-

мальной концентрации ПТГ является доказательством гипопаратиреоза.

Различные варианты концентрации ПТГ в зависимости от причины гипокальциемии:

- снижение уровня ПТГ у большинства пациентов с гипопаратиреозом;
- повышение уровня ПТГ при псевдогипопаратиреозе или патологии метаболизма витамина D;
- высокий, нормальный или сниженный уровень ПТГ при гипوماгнемии;
- уровень ПТГ чаще нормальный у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией и при редкой патологии, характеризующейся активирующей мутацией гена кальций-чувствительного рецептора (семейной гипокальциурической гиперкальциемии).

Кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в сыворотке крови. Дефицит витамина D стимулирует секрецию ПТГ посредством гипокальциемии, которая возникает из-за уменьшения кишечной абсорбции кальция. С другой стороны, уменьшается ингибирующее действие кальцитриола на ПТГ. Дефицит витамина D также уменьшает кишечную абсорбцию фосфата. Таким образом, у пациентов с дефицитом витамина D наблюдается мягкая или умеренная гипокальциемия и более выраженная гипофосфатемия. Это расхождение обусловлено влиянием избыточной продукции ПТГ, которая в ответ на снижение витамина D повышает уровень кальция, но усиливает экскрецию фосфата.

Различные варианты концентрации кальцидиола и кальцитриола в зависимости от причины гипокальциемии:

- низкий уровень кальцидиола у пациентов с гипокальциемией и гипофосфатемией указывает, что потребление витамина D или его абсорбция и выработка в коже снижены; другие причины: противосудорожная терапия (фенитоин), наследственные болезни или нефротический синдром (при котором теряется с мочой витамин-D-связывающий белок);
- комбинация нормального или повышенного уровня кальцидиола со сниженной концентрацией кальцитриола указывает на ХПН или витамин-D-резистентный рахит 1-го типа (дефицит почечной 1α -гидроксилазы);

уровень кальцитриола также низкий у пациентов с гипопаратиреозом;

- наследственный витамин-D-резистентный рахит 2-го типа связан с дефектом в рецепторе витамина D и может быть заподозрен, если уровень кальцитриола в крови высокий.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз явной формы гипопаратиреоза не представляет трудностей: учитываются данные анамнеза (предшествующие операции на щитовидной или околощитовидных железах, облучение головы и шеи, инфекционные воздействия), наличие судорожных приступов, купировавшихся введением препаратов кальция, описанная выше клиническая картина, а также данные лабораторной диагностики.

Дифференциальный диагноз гипопаратиреоза должен проводиться с заболеваниями, сопровождающимися гипокальциемией, и болезнями, при которых есть судорожный синдром без гипокальциемии. В табл. 4.3 приводятся дифференциально-диагностические признаки различных заболеваний, протекающих с гипокальциемией и/или судорожным синдромом.

Как указывалось выше, гипокальциемия развивается либо вследствие деструкции (недоразвития) ОЩЖ, либо при нарушении действия ПТГ на органы-мишени. Эти болезни могут быть обусловлены дефектом рецептора ПТГ или рецептора ПТГ-подобного пептида, а также нечувствительностью к ПТГ. Ряд заболеваний может наследоваться, и недавно проведенные молекулярно-генетические исследования идентифицировали многие генетические аномалии (табл. 4.4).

Для дифференциальной диагностики заболеваний, связанных с гипокальциемией, используют лучевую диагностику: рентгенографию костей (подозрение на рахит или остеомаляцию), костную денситометрию (установление остеопении и мониторинг лечения), КТ головного мозга (исключение обызвествления базальных ядер).

Лечение. Лечение любой формы гипопаратиреоза направлено на повышение содержания кальция (устранение гипокальциемии, не допуская гиперкальциемии) и снижение концентрации неорганического фосфора в крови. С этой

Таблица 4.3

Дифференциальный диагноз гипопаратиреоза с заболеваниями, протекающими с гипокальциемией и/или судорожным синдромом

Симптом заболевания	Судороги	Концентрация в сыворотке крови				Состояние скелета
		Ca ²⁺	P ⁻	ЩФ	ПТГ	
Гипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	↓	Н
Псевдогипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	Н↑	Остеодистрофия или Н, + кальцификация мягких тканей
Синдром мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ, гиповитаминоз D	++	↓	Н↑↓	Н↑	Н↑	Остеомаляция
Недостаток кальция и витамина D при беременности и лактации	+	↓	Н↑	Н↑	Н	Н или остеомаляция
Алкалоз, неукротимая рвота, гипервентиляция	+	Н	Н	Н	Н	Н
Эпилепсия	++	Н↓	Н	Н↑	Н↑	Чаще Н, иногда остеопороз
Гипогликемический синдром	+	Н	Н	Н	Н	Н

Примечание. + – признак имеется, ++ – резко выражен, + – может встречаться, ↓ – параметр снижен, ↑ – повышен, Н – в пределах нормы. Ca²⁺ – кальций, P⁻ – фосфор, ЩФ – активность щелочной фосфатазы, ПТГ – паратиреоидный гормон.

Таблица 4.4

Генетическая патология околощитовидных желез, обуславливающая гипокальциемию

Заболевание	Тип наследования	Ген продукт	Хромосомная локализация
Изолированный гипопаратиреоз	Аутосомно-доминантный	ПТГ	11p15
	Аутосомно-рецессивный	ПТГ, GCMB	11p15, 6p23–24
	X-связанный, рецессивный	SOX3	Xq26–27
Гипокальциемическая гиперкальциурия	Аутосомно-доминантный	CaSR	3q21.1
Гипопаратиреоз, ассоциированный с другими врожденными синдромами:			
Di George	Аутосомно-доминантный	TDX1 GATA3	22q11.12/10p
HDR-синдром	Аутосомно-доминантный		10p13–14
Kenney-Caffey, Sanjad-Sakati	Аутосомно-рецессивный	TBCE	1q-43–44
Нефропатия, глухота	Аутосомно-доминантный	Неизвестно	?
Неврогенная глухота без ренальной дисплазии	Аутосомно-доминантный	Неизвестно	?
Псевдогипопаратиреоз (тип Ia)	Аутосомно-доминантный	GNAS1, экзоны 1–13	20q13.3
Псевдогипопаратиреоз (тип Ib)	Аутосомно-доминантный	GNAS1 делеции в пределах локуса	20q13.3

целью назначают диету, богатую солями кальция, витамин D, препараты кальция, ограничивают фосфорсодержащие продукты.

Препараты кальция назначают в суточной дозе 1,0–4,0 г элементарного кальция, предпочтительно карбонат или цитрат кальция, которые могут быть в виде монопрепарата — соль кальция (500–600 мг элементарного кальция на 1 прием) или в комбинации с холекальциферолом (200–400 МЕ в 1 таблетке).

Препараты витамина D существуют в различных видах: структурные аналоги витамина D₂ (дигидротахистерол внутрь 0,5–2 мг = 10–40 капель 0,1% раствора); витамин D₂ (эргокальциферол внутрь по 2000–10 000 МЕ или 0,05–0,25 мг 1 раз в сутки); витамин D₃ (холекальциферол внутрь по 2000–10 000 МЕ или 0,05–0,25 мг 1 раз в сутки). Все препараты назначают длительно.

При тяжелой гипокальциемии и нарушенном всасывании рекомендуется вводить холекальциферол внутримышечно 200 000 МЕ (5 мг) 1 раз в 2 нед. длительно или использовать активные метаболиты витамина D₃ (альфакальцидол внутрь по 1–2 мкг 2 раза в сутки длительно или кальцитриол внутрь по 1–1,5 мкг 2 раза в сутки длительно).

Таблица 4.5

Характеристика препаратов витамина D

Препарат	Активность по отношению к 25(OH)D ₃	Начало действия (сутки)	Продолжительность действия
Эргокальциферол	1	10–14	Недели, месяцы
Холекальциферол	1	10–14	Недели, месяцы
Дигидротахистерол	5–10	4–7	7–21 сут
Альфакальцидол	1000	1–2	2–3 сут
Кальцитриол	1000	1–2	2–3 сут

Примечание. Дигидротахистерол не показан для длительного лечения из-за его нефротоксичности.

При выборе препарата витамина D надо учитывать его активность, время начала и прекращения действия, исходный уровень кальция в крови, а также длительность начального пе-

риода лечения, необходимого для нормализации уровня кальция (см. табл. 4.5). В клинической практике наряду с солями кальция наиболее часто применяются дигидротахистерол или комбинация последнего с альфакальцидолом.

В последние годы появились данные о возможности лечения гипопаратиреоза препаратами ПТГ (1–34 или 1–84). Результаты этих предварительных исследований свидетельствуют о возможности восстановления гомеостаза кальция при лечении ПТГ, которое позволяет поддерживать оптимальный уровень кальция в крови при существенном снижении потребности в кальции и витамине D.

Неотложные мероприятия по лечению тяжелой гипокальциемии. Неотложные мероприятия требуются при остро развившейся значительно выраженной гипокальциемии (когда уровень общего кальция ниже 1,9 ммоль/л или 7,6 мг%), сопровождающейся острыми симптомами нейромышечной возбудимости: парестезиями, судорогами, приступами, подобными эпилепсии, остановкой дыхания, ларингоспазмом, бронхоспазмом. Наряду с низким общим кальцием в крови, определяется низкий уровень ионизированного кальция (менее 0,9 ммоль/л), в ряде случаев может быть гипомагниемия.

Первым этапом является внутривенное введение медленно (в течение 5 мин) 10–20 мл 10% раствора глюконата кальция, разведенного в 50 мл 5% глюкозы или 0,9% физиологического раствора. Эта инъекция может быть проведена повторно при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента или сохранении низкого уровня кальция в течение 30 мин. При продолжающейся гипокальциемии внутривенно капельно вводят 100 мл 10% раствора глюконата кальция в 1 л физиологического раствора. Начинают инфузию со скоростью 50 мл/ч, затем титруют для поддержания уровня кальция в крови в нормальных пределах. В среднем за 4–6 ч вводят 15 мг элементарного кальция на 1 кг массы тела пациента, увеличивая уровень кальция в крови на 0,5–0,75 ммоль/л. Если гипокальциемия сохраняется, начинают давать внутрь витамин D. В острой ситуации предпочтительны активные метаболиты или их аналоги, так как они обладают более быстрым

действием. Доза альфакальцидола или кальцитриола колеблется от 0,5 мкг до 3 мг/сут.

Необходимо помнить, что у части пациентов с гипокальциемией может наблюдаться снижение уровня магния в крови, которое должно быть скорректировано до нормализации кальция в крови. При гипомагниемии вводят внутривенно за 10–20 мин 2,0 г сульфата магния, потом капельно 1,0 г в 100 мл физиологического раствора за 1 ч. Восполнение магния продолжают до достижения его уровня в крови более 0,4 ммоль/л. Если гипокальциемия была связана с потерей магния, то восстановление уровня кальция происходит в течение от нескольких минут до часа после нормализации уровня магния в крови.

Гипомагниемия чаще наблюдается при алкоголизме, выраженной мальабсорбции и в ранний послеоперационный период после паратиреоидэктомии.

Критерии эффективности лечения:

- устранение клинических проявлений гипокальциемии;
- уровень общего кальция в сыворотке крови 2,1–2,5 ммоль/л, ионизированного кальция 1,0–1,28 ммоль/л;
- суточная экскреция кальция с мочой больше 2,5, но меньше 10 ммоль.

Осложнения и побочные эффекты лечения солями кальция: запоры, обострение почечно-каменной болезни, если она имела место до назначения лечения, редко — гиперкальциемия; витамином D: гиперкальциемия, повышение уровня мочевины или креатинина, расстройства стула, тошнота, сонливость.

Ошибки диагностики и необоснованные назначения. Основные ошибки в диагностике гипопаратиреоза связаны с неправильной трактовкой судорожного синдрома, который без определения уровня кальция в крови часто расценивается как проявление эпилепсии или другой неврологической патологии, и необоснованно назначаются седативные и противосудорожные препараты. Гипокальциемические судорожные сокращения грудных мышц могут имитировать кардиалгии, бронхоспазм, а мышц живота — острую патологию ЖКТ.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. Необходимо наблюдение эндокринолога

для контроля за компенсацией и коррекции терапии 1 раз в 3–4 мес.; 1 раз в 6 мес. осмотр окулиста (возможность развития и прогрессирования катаракты); рентгенологический контроль или КТ головного мозга по клиническим показаниям (кальцификация базальных ганглиев).

Трудоспособность зависит от тяжести процесса и медикаментозной компенсации. При стабильном течении гипопаратиреоза или его латентной форме она сохранена с ограничениями: не рекомендуется работа, связанная со значительным механическим, термическим и электрическим воздействием на нервно-мышечный аппарат, противопоказано находится на высоте и у движущихся механизмов, работать водителем. Нетрудоспособны больные с частыми приступами тетании, при наличии стойкой патологии ЦНС и нарушений зрения из-за катаракты.

Синдромы резистентности к ПТГ. Псевдогипопаратиреоз — редкое семейное заболевание, характеризующееся тканевой резистентностью к ПТГ, гипокальциемией, повышением функции паращитовидных желез и различными дефектами роста (низкорослость) и развития скелета (укорочение метакарпальных и метатарзальных костей). Нормализация уровня кальция при псевдогипопаратиреозе обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ. Соотношение женщин и мужчин составляет 2:1, что указывает на возможность X-сцепленного доминантного наследования. Различают псевдогипопаратиреоз типа 1a, 1b, 1c и типа II.

Патогенез. Псевдогипопаратиреоз типа 1a. Семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, изредка встречаются и спорадические случаи. Симптомы гипокальциемии сочетаются с низкорослостью, брахидактилией, лунообразным лицом, ожирением, крыловидными складками на шее, множественными подкожными кальцификатами. Этот тип заболевания впервые был описан F. Albright, поэтому часто используют название «наследственная остеодистрофия Олбрайта».

Псевдогипопаратиреоз типа 1a обусловлен мутациями гена на 20-й хромосоме, кодирующего α -субъединицу регуляторного белка,

связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G\alpha$). Этот регуляторный белок служит посредником между рецепторами гормонов и аденилатциклазой. Мутантные $G\alpha$ не активируют аденилатциклазу. У пациентов с этим типом заболевания активность $G\alpha$ в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена. Помимо резистентности к ПТГ у больных могут быть и другие нарушения, обусловленные дефектом регуляторного белка $G\alpha$: резистентность к ТТГ (гипотиреоз), гонадолиберину (гипогонадизм), глюкагону (без клинических проявлений), антидиуретическому гормону (несахарный диабет).

Псевдогипопаратиреоз типа 1b. Биохимические признаки резистентности такие же, как при типе 1a. Наследование — аутосомно-доминантное. Активность $G\alpha$ нормальная. Клинических признаков синдрома Олбрайта нет. Предполагают, что этот вариант заболевания обусловлен дефектом рецептора ПТГ.

Псевдогипопаратиреоз типа 1c. Биохимические признаки резистентности такие же, как при типе 1a. Наследование аутосомно-доминантное. Активность $G\alpha$ нормальная. Наблюдаются признаки наследственной остеодистрофии Олбрайта и резистентность ко многим другим гормонам. У ряда пациентов обнаруживаются дефекты аденилатциклазы. Вероятно, тип 1c обусловлен и дефектами белка $G\alpha$, которые пока не выявляются существующими в настоящее время методами.

Псевдогипопаратиреоз типа II. Имеются несколько вариантов этой редкой формы резистентности к ПТГ. Наследование — аутосомно-доминантное. Характерны гипокальциемия и гиперфосфатемия, но нет признаков наследственной остеодистрофии Олбрайта. Введение ПТГ усиливает экскрецию нефрогенного цАМФ, но не повышает концентрацию фосфата в моче. Обнаруживается у пациентов с остеопорозом, обусловленной дефицитом витамина D. Предполагают, что причиной данного типа заболевания являются наследственные нарушения метаболизма витамина D.

Псевдопсевдогипопаратиреоз является фенотипом псевдогипопаратиреоза типа 1a без биохимических его маркеров. При псевдопсев-

догипопаратиреозе генетический дефект $G\alpha$ не приводит к развитию полной картины резистентности к ПТГ, характерной для псевдогипопаратиреоза 1a.

Клиническая картина. Для псевдогипопаратиреоза типа 1a и 1c, а также псевдопсевдогипопаратиреоза характерно:

- симптомы гипокальциемии;
- низкорослость;
- брахидактилия;
- лунообразное лицо;
- ожирение;
- крыловидные складки на шее;
- множественные подкожные кальцификаты;
- нередко умственная отсталость.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования. Для установления диагноза необходимо провести:

- клинический осмотр — характерная клиническая картина остеодистрофии Олбрайта (для типов 1a и 1c);
- исследование активности $G\alpha$ в эритроцитах или других клетках (снижена);
- лабораторное подтверждение резистентности к ПТГ:
 - гипокальциемия и гиперфосфатемия на фоне повышенного уровня ПТГ;
 - функциональная проба с ПТГ: после введения ПТГ концентрация нефрогенного цАМФ не повышается, фосфат в моче не повышается или несколько снижается, концентрация в сыворотке $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не повышается;
- молекулярно-генетическое исследование.

Для псевдопсевдогипопаратиреоза характерными признаками являются:

- наследственная остеодистрофия Олбрайта;
- снижение активности $G\alpha$;
- отсутствие резистентности к ПТГ;
- нормальные уровни кальция и фосфора в крови;
- повышение уровня нефрогенного цАМФ после введения ПТГ;
- отсутствие других эндокринных нарушений.

Дифференциальный диагноз проводится с различными формами гипопаратиреоза (см. выше). В большинстве случаев у пациентов

с псевдогипопаратиреозом определяется повышенный уровень интактного паратиреоидного гормона, что позволяет дифференцировать эту форму заболевания от гипопаратиреоза.

Лечение. Терапия всех вариантов псевдогипопаратиреоза такая же, как и терапия гипопаратиреоза. Особенностью лечения является применение более высоких доз витамина D и широкое использование активных метаболитов витамина D. Это обусловлено тем, что у части больных псевдогипопаратиреозом снижен сывороточный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и нарушено превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Лечение. См. раздел «Лечение», п. 4.2 «Гипопаратиреоз».

Ошибки диагностики и необоснованные назначения. Ошибки диагностики связаны с редкой встречаемостью заболевания и слабым знанием практических врачей этой патологии, а также с тем, что уровень ПТГ при наличии гипокальциемии, как правило, не исследуется. Основная ошибка терапии — недостаточно высокие для преодоления резистентности к ПТГ дозы витамина D или его активных метаболитов.

Прогноз. Больные с псевдогипопаратиреозом, как правило, нетрудоспособны из-за наличия остеодистрофии и психических нарушений.

Литература

- Брикман А. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых // В кн.: Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — С. 413–466.
- Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Неотложная эндокринология. — М.: МИА, 2008. — 392 с.
- Рожинская Л.Я. Нарушение функции паращитовидных желез // В кн.: Справочник терапевта / Под ред. Н.Р. Палева. — М.: Медицина, 1995. — Т. 2. — С. 177–183.
- De Beur S.M.J. Hypocalcemia. Clinical Guidance from ACP, approved for release 2002–12–20. <http://pier.asponline.org>.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 266–281.
- Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / Founding editor C.J. Rosen. — 7th ed. — Washington: ASBMR, 2009. — 437 p.
- Thakker R.V. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid // Rev. Endocr. Metab. Dis. — 2004. — Vol. 5. — P. 37–57.
- Wimmer K.K., Reynolds J.C., Keil D.K. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1–34) versus calcitriol and calcium // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4214–4220.

4.3. Первичный гиперпаратиреоз (Л.Я. Рожинская, А.В. Беляева)

Первичный гиперпаратиреоз — это заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ и, соответственно, повышением содержания кальция в сыворотке крови. Первичный гиперпаратиреоз является одной из наиболее частых причин гиперкальциемии — нарушения обмена веществ, проявляющегося повышением уровня кальция в сыворотке крови и сопровождающегося различной степени выраженности клинической картиной. Гиперкальциемией также сопровождаются:

- злокачественные новообразования:
 - остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости;
 - псевдогиперпаратиреоз при эктопической секреции ПТГ опухолью;
 - гематологические злокачественные процессы (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз);
- почечная недостаточность:
 - адинамическая костная болезнь;
 - третичный гиперпаратиреоз;
- заболевания эндокринной системы:
 - тиреотоксикоз;
 - акромегалия;
 - феохромоцитомы;
 - хроническая надпочечниковая недостаточность;
- семейная гипокальциурическая гиперкальциемия;
- медикаментозные гиперкальциемии:
 - передозировка витамина D и А;
 - препараты лития;
 - тиазидные диуретики;
 - молочно-щелочной синдром;
- иммобилизация:
 - переломы костей;
 - соматические заболевания, приковывающие больного к постели на длительный срок.

Исторические данные. Заболевание впервые описал в 1891 г. Ф. Реклингхаузен. В 1924 г. А.В. Русаков впервые доказал, что причиной гиперпаратиреоза является опухоль ОЩЖ.

Эпидемиология. Частота встречаемости первичного гиперпаратиреоза составляет примерно 25–28 случаев на 100 000 населения. Распространенность заболевания составляет 0,05–0,1%, при этом у женщин он встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Примерно половина всех случаев заболевания приходится на возрастную группу от 40 до 60 лет. Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет. Таким образом, в группе женщин старше 50 лет распространенность гиперпаратиреоза составляет 1–2%.

За последние 50 лет клиническая картина этого заболевания претерпела существенные изменения. Если ранее преобладали манифестные формы первичного гиперпаратиреоза (до 50–60% случаев — патология почек, 15–25% — поражение костной системы), то в последние годы частота асимптомных и «мягких» форм первичного гиперпаратиреоза возросла до 80%.

Этиология и патогенез. Причиной гиперпаратиреоза является аденома или гиперплазия ОЩЖ, в редких случаях — карцинома ОЩЖ. В большинстве случаев выявляется солитарная паратиреома (80–89%), реже — множественные аденомы (2–3%), гиперплазия (2–6%) и рак ОЩЖ (0,5–3%). Гиперпаратиреоз вследствие гиперплазии ОЩЖ или множественных аденом, как правило, является одним из проявлений наследственных синдромов: синдромов МЭН I и II, синдрома гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, синдрома семейного изолированного гиперпаратиреоза и семейной гиперкальциемии. Для спорадических форм, помимо возраста и пола, существенным фактором риска является облучение области шеи с диагностической или лечебной целью.

Аденомы ОЩЖ обычно доброкачественные. В соответствии с современными данными развитие аденомы ОЩЖ связано с двумя типами мутаций: I тип — мутация в митотическом контроле и II тип — мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ кальцием. К моноклональным опухолям ОЩЖ относят и аденомы, наблюдаемые при синдроме МЭН I, спорадической

(несемейной) гиперплазии и вторичной/третичной гиперплазии ОЩЖ при ХПН и уремии.

В других случаях, под влиянием различных факторов (например, низкий уровень кальция или кальцитриола) возникает популяция быстро пролиферирующих клеток ОЩЖ, что может вызвать гиперплазию или гиперпластическую аденому. В таких случаях развивается поликлональная аденома.

Определенная роль в мутации гена, кодирующего ПТГ, принадлежит специфическому гену *PRAD1*, относящемуся к протоонкогенам и локализуемому на плече хромосомы 11q13, на которой также локализуется ген, кодирующий ПТГ — *11p15*. В последующем было доказано, что онкоген *PRAD1* относится к циклинам — регуляторам клеточного цикла. Циклин А участвует в регуляции S-фазы, а циклин В — в регуляции G2-M-фазы клеточного цикла. Ген белка *PRAD1*, или циклин D1, избыточно экспрессируется в аденомах ОЩЖ.

Высказывается предположение, что нарушение физиологического действия витамина D является одним из факторов, предрасполагающих к развитию аденомы ОЩЖ. Это предположение было подтверждено исследованием Т. Саглинг и соавт., которые обнаружили, что уровень мРНК рецептора к витамину D был достоверно снижен при аденомах или гиперплазии ОЩЖ ($42 \pm 2,8$ и $44,0 \pm 4,0\%$ соответственно) по сравнению с его содержанием в нормальных ОЩЖ. Сниженная экспрессия гена рецептора витамина D, вероятно, ухудшает $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -опосредованный контроль паратиреоидных функций, и это имеет значение в патогенезе не только вторичного гиперпаратиреоза при ХПН, но и первичного гиперпаратиреоза.

Патологическая анатомия. При патологоанатомическом исследовании чаще обнаруживают одиночную аденому, реже — множественные аденомы или гиперплазию всех ОЩЖ. Наиболее часто аденомы находят в нижних ОЩЖ, чаще в левой. Аденома обычно имеет желто-розовую, реже — коричнево-желтую или вишневую окраску. При гистологическом исследовании отмечают преобладание в аденоме главных или светлых клеток. Иногда в адено-

ме обнаруживают кровоизлияния, кисты, обызвествления, отложения холестерина.

В костях отмечаются диффузный остеопороз, кисты, заполненные бурым пигментом («бурые опухоли» — гигантоклеточные опухоли, эпюлиды). Констатируют истончение кортикального слоя и расширение костномозговой полости, патологические переломы и др. Кости легко режутся ножом. При их гистологическом исследовании устанавливают рассасывание костной ткани, фиброз костного мозга. В почках и мочевыводящих путях образуются камни, чаще оксалатные. Реже возникает нефрокальциноз (отложение солей кальция в паренхиме почек). Иногда соли кальция обнаруживают в сердце, легких, ЖКТ и других внутренних органах.

Классификация. Различают несколько клинических форм первичного гиперпаратиреоза:

- костную — остеопоротическую, фиброзно-кистозный остеоит, педжетоидную;
- висцеропатическую — с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;
- смешанную.

Кроме того, по степени выраженности симптомов выделяют следующие формы заболевания:

- бессимптомные;
- «мягкие» (субклинические);
- клинически манифестирующие без осложнений;
- клинически манифестирующие с развитием осложнений.

Клиническая картина. Развитие клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза обусловлено гиперкальциемией, которая является следствием гиперсекреции ПТГ. При бессимптомной форме гиперкальциемия, как правило, умеренная, а клинические проявления неспецифичны.

Гиперкальциемия проявляется многочисленными симптомами и признаками заболевания, которые можно сгруппировать следующим образом:

- проявления системного характера (общая слабость, дегидратация, кальцификация роговой оболочки, мягких и других тканей);

- нарушения деятельности ЦНС (снижение концентрации внимания, депрессия, психозы, изменения сознания — от сумеречного сознания до комы);
- расстройства функции ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, запор, боль в животе при панкреатите и пептической язве);
- нарушения функции почек (полиурия, полидипсия, изостенурия, снижение клубочковой фильтрации, почечнокаменная болезнь, нефрокальциноз),
- нарушения функции сердечно-сосудистой системы (гипертензия, укорочение интервала *QT*, повышение чувствительности к препаратам дигиталиса).

Поражение костной системы — один из постоянных симптомов гиперпаратиреоза. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главенствующую роль при первичном гиперпаратиреозе, результатом которой является расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остеоит, который наблюдали более чем у 50% больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляют реже (10–15%). Кисты и гигантоклеточные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях и обнаруживаются при рентгенографии. Кисты также находят в костях запястья, таза, ребрах. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. При гистологическом исследовании пораженной костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваскулярной тканью. Остеопоротический вариант характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего

пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска переломов при минимальной травме и даже без таковой. Часто фиксируют диффузное снижение минеральной плотности кости (МПК), которое бывает трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза. Выявление остеопороза является признаком ранней диагностики гиперпаратиреоза, когда признаки фиброзно-кистозного остеоита сформировались еще не полностью. Эти данные отражают влияние невысокой концентрации ПТГ, вызывающего диффузный остеолитический, а не локализованную остеокластическую пролиферацию. В тяжелых случаях развиваются деформация скелета, «утиная походка», патологические переломы костей. Происходит расшатывание и выпадение зубов, деформация костей грудной клетки, позвоночника, возникают корешковые расстройства, приводящие к появлению симптомов натяжения, параличам мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезиям.

В большинстве случаев у больных первичным гиперпаратиреозом происходят изменения в костях позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза от незначительной деформации позвонков до характерного «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков. В этих случаях больные указывают на уменьшение роста за время заболевания. У многих пациентов имеются жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Нередко наблюдают поражение суставов — хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция).

Висцеральная форма с преимущественным поражением почек встречается более чем в 60% случаев первичного манифестного гиперпаратиреоза. Иногда поражение почек может быть единственным его проявлением и протекает под видом мочекаменной болезни. В 13–15% случаев выявляются одиночные камни, в 25–30% — множественные, а в 30–32% случаев — конкременты в обеих почках. В тех случаях,

когда гиперпаратиреоз протекает в виде мочекаменной болезни, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, камень может образоваться и в другой почке, а нередко и в оперированной. Однако прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы ОЩЖ благоприятный, если не развилась ХПН. Камни почек при гиперпаратиреозе состоят из оксалата или фосфата кальция.

При висцеральной форме с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы гиперпаратиреоз сопровождается гипертензией, кальцификацией коронарных артерий и клапанов сердца, гипертрофией левого желудочка и отложением солей кальция в мышцу сердца, что может вызвать некроз миокарда с клиникой острого инфаркта миокарда. В проспективном исследовании Т. Stefanelli с соавт. установили, что ПТГ *per se* играет важную роль в поддержании гипертрофии миокарда. После паратиреоидэктомии и нормализации уровня кальция в сыворотке крови в течение 41 мес., авторы наблюдали регресс гипертрофии перегородки, задней стенки и левого желудочка на 6–21%.

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется у половины больных первичным гиперпаратиреозом. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудение. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10–15% случаев, в 7–12% — панкреатит, реже панкреакалькулез и панкреакальциноз. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением под воздействием гиперпаратиреоза секреции гастрина и соляной кислоты, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЩЖ. Течение язвы желудка при первичном гиперпаратиреозе характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами.

Кроме вышеописанных симптомов, при гиперпаратиреозе в редких случаях наблюдается некроз кожи вследствие отложения солей кальция, кальцификация ушных раковин, ободко-

вый кератит (линейная кератопатия), развивающийся вследствие отложения солей кальция в капсулу роговицы глаза.

Одним из серьезных осложнений первичного гиперпаратиреоза является гиперкальциемический криз. Увеличение содержания кальция выше 3,49–3,99 ммоль/л (14–16 мг/100 мл) приводит к развитию признаков интоксикации, свойственной гиперкальциемии (см. п. 4.4 «Гиперкальциемический криз»).

Лабораторные данные. Диагностика заболевания начинается прежде всего с определения уровня кальция. В норме содержание общего кальция находится в пределах 8,5–10,3 мг% (2,5–2,85 ммоль/л). При определении уровня общего кальция нельзя забывать о зависимости этого показателя от концентрации общего белка и альбумина. Причиной выявления нормокальциемии при первичном гиперпаратиреозе также может быть недостаточная чувствительность методов лабораторного определения кальция в крови в случаях: относительно небольшой массы аденомы ОЩЖ, почечной недостаточности, нарушения всасывания кальция в кишечнике, недостаточности витамина D, ранней стадии заболевания. В отличие от концентрации общего кальция, уровень ионизированного кальция меньше подвержен влияниям половых и возрастных факторов, при нормальном уровне общего кальция, обусловленном гипопропротеинемией, повышение уровня ионизированного кальция будет достоверно свидетельствовать о первичном гиперпаратиреозе. Из общедоступных и информативных лабораторных тестов необходимо отметить определение фосфора в крови и гипофосфатемию, характерную для данного заболевания, и исследование активности общей ЩФ, которая при первичном гиперпаратиреозе может повышаться в 1,5–6 раз.

Непосредственным показателем, свидетельствующим о гиперфункции ОЩЖ, является определение ПТГ в крови. ПТГ определяется в плазме крови в виде нескольких фракций: большая часть — около 80% — представлена биологически инертным иммуногенным С-терминальным фрагментом, 10–15% — интактным ПТГ (целая молекула ПТГ_{1–84}), 5% — N-терминальным фрагментом. Достоверно важное

диагностическое значение имеет выявление интактной молекулы ПТГ, чувствительность методов определения которой у больных с аденомой ОЩЖ приближается к 100%. Наиболее высокая диагностическая чувствительность характерна для иммунорадиометрического или иммуноферментного методов оценки уровня ПТГ_{1–84} — 95,9 и 97% соответственно, также предлагается применять высокочувствительный (более 90%) иммунохемилюминиметрический метод. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно одновременного определения ПТГ_{1–84} и общего или ионизированного кальция.

В анализах мочи определяется гипер- или нормокальциурия, гиперфосфатурия; эти показатели как правило наблюдаются не в 100% случаев.

При манифестных формах первичного гиперпаратиреоза значительно повышены уровни маркеров костного метаболизма, свидетельствующие о высокой скорости костного обмена: остеокальцина, костной щелочной фосфатазы (показатели костеобразования), N- и С-телопептидов, пиридинолина и дезоксипиридинолина (маркеры костной резорбции).

Основные лабораторные признаки первичного гиперпаратиреоза:

- гиперкальциемия: > 2,75 ммоль/л (11 мг%) по общему кальцию и более 1,3 ммоль/л по его ионизированной фракции;
- гиперкальциурия (более 10 ммоль/сут, или 400 мг/сут);
- гипофосфатемия (менее 0,7 ммоль/л);
- повышение уровня ПТГ (более 76 пг/мл или 6,9 пмоль/л);
- повышение активности ЩФ в крови (в 1,5–5 раз);
- повышение уровня остеокальцина, костной ЩФ, С- и N-телопептидов.

У некоторых больных с повышенным уровнем ПТГ концентрация общего кальция в сыворотке оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза, причиной которого могут быть:

- почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция);

- нарушение всасывания кальция в кишечнике;
- дефицит витамина D.

Чтобы отличить гиперпаратиреоз с гиповитаминозом D от изолированного авитаминоза D, проводят пробное лечение витамином D. На фоне заместительной терапии витамином D у больных с первичным гиперпаратиреозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным гиповитаминозом D восстанавливается нормокальциемия. Преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития заболевания. Чтобы подтвердить диагноз гиперпаратиреоза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией, проводят провокационную пробу с тиазидными диуретиками.

Лучевая диагностика. Для выявления костных нарушений при первичном гиперпаратиреозе основными методами являются рентгенография различных областей скелета и двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия, необходимая для количественной диагностики ранних потерь массы кости и мониторинга МПК в процессе лечения и реабилитации пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Выраженные различия в плотности кортикальной и губчатой костной ткани, превышающие 20%, являются характерной чертой гиперпаратиреоза и не встречаются при остеопорозе другого генеза. МПК при гиперпаратиреозе, как правило, снижена в дистальных отделах лучевой кости, проксимальных отделах бедренной кости и значительно меньшее снижение наблюдается в поясничных отделах позвоночника.

Костные формы первичного гиперпаратиреоза характеризуются определенной рентгенологической семиотикой. Наиболее частым рентгенологическим признаком является диффузная остеопения, чаще встречающаяся в трубчатых костях — в 65–70% случаев, и значительно реже в костях позвоночника — в 10–20%. При тяжелом первичном гиперпаратиреозе может выявляться субпериостальная резорбция, особенно характерная для фаланг пальцев кисти и акроостеолиз концевых фаланг (особенно средних и концевых). При этом концевые фаланги на рентгенограммах образно описываются рентге-

нологами как «изъеденные молью», «обсосанные». Другим характерным признаком может быть появление в длинных костях участков просветления, называемых литическими полями, или кистами. Кисты в костях таза, сливаясь, могут образовывать рисунок крупнопузырчатой мыльной пены (как правило, в выраженных поздних стадиях гиперпаратиреоза).

Для предоперационной топоческой диагностики заболеваний ОЩЖ используется множество современных методов, которые условно можно разделить на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным методам относятся УЗИ, сцинтиграфия, КТ, МРТ. Все они имеют как свои преимущества, так и недостатки, которые определяют использование того или иного метода в зависимости от ситуации: характер патологического процесса (аденома, множественная аденома, гиперплазия ОЩЖ), особенности локализации измененных ОЩЖ, первичная операция или рецидив.

Ультразвуковое исследование. Чувствительность метода составляет от 34 до 95%, специфичность доходит до 99%. Результаты исследования в значительной степени зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике, массы ОЩЖ (при массе железы менее 500 мг чувствительность существенно снижается). Метод не информативен при атипичной локализации ОЩЖ — за грудиной, в позадипищеводном пространстве.

Сцинтиграфия. Сцинтиграфия как правило выполняется с ^{201}Tl , технецием пертехнетатом $^{99\text{m}}\text{Tc}$, которые накапливаются как в щитовидной железе, так и в увеличенных ОЩЖ. Одним из последних методов является сцинтиграфия с использованием Технетрила- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ses-tamibiscintigraphy) — комплекса $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и метоксиизобутилизонитрила. По сравнению с ^{201}Tl определяется значительно меньшая лучевая нагрузка, большая доступность, чувствительность метода достигает 91%. К настоящему времени сцинтиграфия с Технетрилом- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — эффективный метод предоперационной локализации аденом с массой более 1 г, локализованных в типичных и атипичных местах.

Компьютерная томография позволяет выявить аденомы ОЩЖ размером 0,2–0,3 см.

Чувствительность метода составляет 34–87%. Недостатками метода являются нагрузка в виде ионизирующей радиации, необходимость введения контрастных веществ. С внедрением мультиспиральной КТ повысилась выявляемость паратиром и гиперплазий паращитовидных желез.

Магнитно-резонансная томография. Некоторые авторы считают МРТ одним из наиболее эффективных методов визуализации ОЩЖ, но в связи с высокой стоимостью и длительностью времени, затрачиваемого для получения изображения, она не применяется достаточно широко. Существует мнение, что ОЩЖ, расположенные в ткани щитовидной железы, значительно труднее отдифференцировать при МРТ, чем при помощи УЗИ, но МРТ является достаточно чувствительным методом (50–90%).

К инвазивным методам диагностики относятся пункция ОЩЖ под контролем УЗИ, селективная ангиография, флебография, лимфография, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением уровня ПТГ, а также различные интраоперационные методы: введение красителей, определение плотности удаленной ткани. Инвазивные методы используются в случае рецидива первичного гиперпаратиреоза или после неудачной ревизии ОЩЖ при сохранении признаков первичного гиперпаратиреоза. В ряде клиник применяют интраоперационное УЗИ паращитовидных желез.

Дифференциальный диагноз. Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях может быть связана с продукцией опухолью ПТГ-подобного пептида. Дифференциальный диагноз первичного, вторичного и третичного гиперпаратиреоза представлен в табл. 4.6.

Иногда, несмотря на применение всех методов исследования, подтвердить наличие аденомы не представляется возможным, а течение заболевания не позволяет продолжать консервативную терапию. В этих случаях рекомендуется операция, во время которой проводят ревизию всех ОЩЖ. Чаще (60–75%) аденома

располагается в нижних ОЩЖ, и обнаружение опухоли в одной из них, как правило, исключает аденому в остальных ОЩЖ. Тем не менее ревизия остальных желез обязательна.

Таблица 4.6

Концентрация ПТГ, кальция и фосфора в крови при различных формах гиперпаратиреоза

	ПТГ	Кальций	Фосфор
Первичный	↑Н	↑	↓
Вторичный	↑↑	↓Н	↑Н↓
Третичный	↑↑↑	↑	↑Н

Примечание. ↓ – сниженная концентрация, Н – нормальный показатель, ↑ – повышенное содержание, ↑↑ – значительно повышенная, ↑↑↑ – резко повышенная (в 10–20 раз).

Диагностика гиперкальциемического криза, так же, как и гиперпаратиреоза, базируется на данных анамнеза и обследования больного. Обязательны для выполнения следующие исследования: ЭКГ, рентгенография костей скелета и почек, определение содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, белков, креатинина, остаточного азота крови, уровня ПТГ, кальциурии.

Лечение. Выбор метода лечения зависит от наличия или отсутствия аденомы ОЩЖ, от степени выраженности гиперкальциемии и наличия осложнений, таких как нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и др. При наличии подтвержденной опухоли, гиперкальциемии и осложнений рекомендуется операция. По данным консенсуса по диагностике и ведению больных первичным гиперпаратиреозом, хирургическое вмешательство показано в следующих случаях:

- концентрация уровня общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л превышает верхнюю границу нормы, установленную в данной лаборатории для соответствующей возрастной группы;
- гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне обезвоживания или сопутствующих заболеваний);
- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин;

- мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенологически;
- снижение МПК в бедренной кости, лучевой или поясничных позвонках более чем на 2,5 SD по Т-критерию;
- возраст моложе 50 лет;
- невозможность длительного наблюдения за больным или наличие у него сопутствующей болезни, затрудняющей медикаментозное лечение.

Хирургическое лечение. Несмотря на безусловное преобладание (95–98%) одностороннего поражения ОЩЖ и некоторые преимущества одностороннего доступа (снижение частоты послеоперационных осложнений, относительное уменьшение времени операции), большинство исследователей склоняется к обязательной двухсторонней ревизии ОЩЖ, так как существует риск пропустить двухсторонние или множественные аденомы/гиперплазию, тем самым подвергнуть пациента повторной операции по поводу персистирующего или рецидивирующего первичного гиперпаратиреоза.

Определенными особенностями характеризуется оперативная тактика в отношении рака ОЩЖ. Рак ОЩЖ, как правило, медленно прогрессирует и редко дает метастазы. При полном удалении железы без повреждения капсулы прогноз благоприятный. В некоторых случаях рак ОЩЖ более агрессивен, и уже при первой операции обнаруживают метастазы в легкие, печень и кости. Не всегда можно сразу определить, что первичная опухоль представляет собой именно рак; при гистологическом исследовании неинвазивной опухоли можно обнаружить увеличение числа митозов и фиброз стромы железы. Рак ОЩЖ часто диагностируется ретроспективно. Гиперпаратиреоз, обусловленный раком ОЩЖ, часто невозможно отличить от других форм заболевания. В то же время известно, что рак ОЩЖ часто сопровождается тяжелой гиперкальциемией. Поэтому при уровне кальция в крови более 3,5–3,7 ммоль/л хирургу надо быть особенно внимательным, чтобы не допустить повреждения капсулы при удалении пораженной железы.

Итак, если хирургическое лечение показано при первичном гиперпаратиреозе, то во время

операции производят ревизию всех четырех ОЩЖ; иногда встречаются добавочные железы.

По данным J.N. Attie, из 1196 больных, оперированных по поводу гиперпаратиреоза, у 1079 больных на операции была обнаружена одиночная аденома (включая одного больного с синдромом МЭН II); у 41 больного — две аденомы; у 4 — три аденомы; у 23 — первичная гиперплазия; у 30 — вторичная гиперплазия; у 6 — третичная гиперплазия; у 12 — рак ОЩЖ и у 1 больного — в одной ОЩЖ рак и во второй — аденома. Интересно, что из 1158 больных, оперированных указанным автором по поводу первичного гиперпаратиреоза, у 274 (23,7%) одновременно были выявлены и заболевания щитовидной железы: у 236 пациентов изменения в тканях щитовидной железы были доброкачественными и у 38 — обнаружен папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы. Из 38 больных со злокачественными опухолями щитовидной железы у 26 опухоли пальпировались до операции; у 2 больных они были обнаружены на УЗИ и у 10 — выявлены случайно во время операции по поводу удаления аденомы ОЩЖ.

В случае постановки диагноза первичного гиперпаратиреоза во время беременности, паратиреоидэктомия допустима во II триместре беременности.

Частота осложнений и смертность при хирургическом лечении не велики, а выздоровление наступает более чем в 90% случаев.

При успешном вмешательстве послеоперационный период протекает, как правило, без осложнений. Необходимо 2 раза в сутки определять содержание кальция в крови; при его быстром снижении рекомендуется прием препаратов кальция. Проводят постоянный контроль ЭКГ.

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относятся: повреждение возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, очень редко гипомagneмия; у больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией, может развиваться синдром «голодных костей» (см. ниже).

Медикаментозное лечение. При подготовке к хирургическому лечению, невозможности срочного проведения операции и гиперкальциемическом кризе показано проведение медикаментозной терапии. В остром периоде заболевания все мероприятия направлены на борьбу с гиперкальциемией, в развитии и поддержании которой участвуют три компонента: избыточное высвобождение кальция из костной системы, повышенная абсорбция его в ЖКТ и недостаточная экскреция с мочой. Лечение гиперкальциемии должно быть патогенетическое. Симптоматическая терапия тяжелой гиперкальциемии заключается в отмене лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин D, тиазидные диуретики), адекватной регидратации наряду с форсированным диурезом и введении препаратов, подавляющих костную резорбцию.

Лечение послеоперационной гипокальциемии (синдрома «голодных костей»). Большинство клинических симптомов первичного гиперпаратиреоза после успешного оперативного вмешательства подвергаются обратному развитию. После хирургического лечения, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. После адекватно проведенного хирургического лечения в ряде случаев имеет место гипокальциемия, требующая длительного применения активных метаболитов витамина D и препаратов кальция. Для ликвидации синдрома «голодных костей» при костной форме гиперпаратиреоза в послеоперационном периоде назначаются препараты кальция в дозе 1500–3000 мг (в пересчете на элементарный кальций) в сочетании с альфакальцидолом (1,5–3,0 мкг/сут) и/или дигидротрахистеролом* (20–60 кап./сут). При стойкой нормокальциемии дозы постепенно снижаются до поддерживающих: 1000 мг кальция и 1–1,5 мкг альфакальцидола на 0,5–2 года. На данной терапии возможен прирост МПК,

особенно у молодых пациентов, на 30–50% за год лечения.

Медикаментозная терапия пациентов с «мягкими» формами первичного гиперпаратиреоза. Пациентов старше 50 лет с легкой гиперкальциемией, нормальной или слегка сниженной массой костей, нормальной или незначительно нарушенной функцией почек можно лечить и консервативно. В этих случаях применяется следующая терапия:

- увеличение приема жидкости;
- ограничение приема натрия, белка и кальция;
- диуретики;
- фосфаты;
- средства, ингибирующие секрецию ПТГ (цинакальцет HCl);
- препараты, снижающие скорость резорбции костной ткани.

По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях МПК у неоперированных пациентов при малосимптомном и бессимптомном гиперпаратиреозе. Однако был выявлен ряд категорий пациентов, которым показано хирургическое лечение. Так, у женщин с первичным гиперпаратиреозом и риском прогрессирования остеопороза в менопаузе рекомендуется хирургическое лечение. Кроме того, у ряда пациентов с первичным гиперпаратиреозом отмечается прогрессия заболевания, в связи с чем исследователи рекомендуют проводить мониторинг сывороточного кальция и минеральной плотности костной ткани для своевременного установления показаний к хирургическому лечению. При этом если у пациентов ухудшение признаков заболевания не отмечается, хирургическое лечение не показано.

Целью назначения бисфосфонатов для длительного применения является коррекция остеопороза, а не снижение уровня ПТГ. При терапии бисфосфонатами применяются памидронат, ризедронат, алендронат. С.А. Reasner и соавт. использовали для лечения больных остеопорозом

* В настоящее время дигидротрахистерол применяют редко ввиду его нефротоксичности.

и гиперпаратиреозом ризедронат, который в течение 7 дней нормализовал уровень кальция в сыворотке крови при одновременном снижении не только содержания щелочной фосфатазы в крови, но и экскреции гидроксипролина, а также увеличении почечной канальцевой реабсорбции кальция. Хорошие результаты были отмечены также при применении алендроната.

Алендронат (фосамакс) — представитель аминобисфосфонатов, который в 10 раз активнее памидроната и более чем в 700 раз активнее этидроната и клодроната. Алендроновая кислота назначается внутрь натошак 10 мг 1 раз в сутки или 70 мг 1 раз в неделю длительно.

В последние годы применяют и бисфосфонаты для внутривенного введения (ибандронат 3 мг 1 раз в месяц, золендроновая кислота 5 мг 1 раз в год).

Эстрогены оказывают ингибирующее влияние на активность остеокластов, стимулированных ПТГ, и снижают таким образом резорбцию костной ткани. Эстрогены способствуют снижению содержания кальция в крови и уменьшению экскреции кальция и гидроксипролина у женщин в менопаузе, страдающих гиперпаратиреозом. Об этом свидетельствуют данные R. Marcus и соавт., которые при применении в течение 2 лет конъюгированных эстрогенов у 10 женщин в менопаузе, страдающих гиперпаратиреозом, наблюдали достоверное снижение уровня кальция в крови и его секреции с мочой.

Относительно недавно в схему медикаментозного лечения гиперпаратиреоза был введен новый класс препаратов — агонисты кальцийчувствительного рецептора — так называемые *кальцимиметики*, которые существенно подавляют уровень ПТГ у лиц с первичным и вторичным гиперпаратиреозом. На поверхности главных клеток ОЩЖ находятся кальцийчувствительные рецепторы, являющиеся основным регулятором секреции ПТГ. Кальцимиметики прямо подавляют уровень ПТГ, увеличивая чувствительность кальцийсенсорного рецептора к внеклеточному кальцию. Проведенные плацебоконтролируемые исследования препарата цинакальцет (мимпара) в дозе от 30 до 180 мг/сут показали существенное снижение

уровня ПТГ и кальция в крови у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, раком ОЩЖ и наиболее эффективно при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с ХПН на гемодиализе.

Следует подчеркнуть, что эффективность перечисленных методов лечения сильно варьирует в зависимости от патогенетической разновидности гиперкальциемии и индивидуальной чувствительности больного к тому или другому препарату. В лечебной тактике должна обязательно учитываться динамика лабораторных показателей и скорость снижения гиперкальциемии.

Ошибки диагностики и необоснованные назначения. Основные ошибки в диагностике первичного гиперпаратиреоза связаны с многообразием клинической картины и малой доступностью во многих лабораториях обязательного рутинного определения уровня кальция и фосфора в крови при рецидивирующей язвенной болезни, почечно-каменной болезни, инсипидарном синдроме. Достаточно часто у пожилых пациентов первичный гиперпаратиреоз не диагностируется при наличии диффузного остеопороза, и больные длительно лечатся по поводу остеопороза, необоснованно получая препараты кальция и витамина D. В практике врачей травматологов-ортопедов пациенты с костной формой первичного гиперпаратиреоза при наличии костных кист и эпюлидов ошибочно трактуются как больные с костными опухолями и необоснованно подвергаются хирургическому лечению.

Прогноз. Прогноз при гиперпаратиреозе во многом зависит от ранней диагностики и своевременного лечения.

После оперативного лечения гиперпаратиреоза, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. Уровень кальция в крови возвращается к норме через несколько часов, максимум — дней после операции. После адекватно проведенного хирургического лечения в большинстве случаев развивается гипокальциемия, длящаяся 6–12 мес. (а иногда и долъ-

ше) и требующая применения витамина D или его активных метаболитов, и препаратов кальция (см. п. 4.2 «Гипопаратиреоз»). Гипофосфатемия и высокая активность щелочной фосфатазы нормализуются в течение 6–8 мес.

У 90% пациентов с нефролитиазом в анамнезе прекращается камнеобразование. Значительное улучшение наблюдается со стороны костной системы. По данным S.J. Silverberg и соавт., за 4 года МПК в позвонках и шейке бедра увеличивается на 12%, повышается МПК в дистальных отделах лучевой кости. Согласно другим данным, в течение года после ликвидации гиперпаратиреоза наблюдается увеличение МПК на 14–25%, у трети больных эти показатели нормализуются, а остальные пациенты из разряда «остеопороза» переходят в категорию «остеопении». Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к ХПН.

Прогноз при гиперкальциемическом кризе неблагоприятный. Летальность составляет 32%.

Литература

- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
- Беляева А.В., Рожинская Л.Я. Интенсивная терапия. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза // *Consilium medicum*. — 2006. — № 9. — С. 105–110.
- Котова И.В., Титова Н.В. Бессимптомный и нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Проблемы эндокринной патологии (Украина)*. — 2003. — № 1. — С. 8–12.
- Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2006. — № 2. — С. 33–41.
- Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
- Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr., Fuleihan Gel-H. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 335–339.
- Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5658.
- Carling T., Szabo E., Bai M. et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2042–2047.
- Chow C.C., Chan W.B., Li J.K. et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 581.
- Eastell R., Arnold A., Brandi M.L. et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 340–350.
- Khan A.A., Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr. et al. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 333–334.
- Kaji H., Nomura R., Yamauchi M. et al. The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism // *Horm. Metab. Res.* — 2006. — Vol. 38 (6). — P. 411–416.
- Kushner D. Calcium and the Kidney // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 4 (5). — P. 561–579.
- Leopaldi E., Paolino L.A., Bevilacqua M. et al. Prediction of bone mass gain by bone turnover parameters after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: neural network software statistical analysis // *Surgery*. — 2006. — Vol. 139. — P. 827–832.
- Mollerup C.L., Vestergaard P., Frøkjær V.G. et al. The risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: a controlled historical follow up study // *Brit. Med. J.* — 2002. — Vol. 325. — P. 807–810.
- Nilsson I.L., Yin L., Lundgren E. et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe — nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, Suppl. 2. — P. N68–N74.
- Parker C.R., Blackwell P.J., Fairbairn K.J., Hosking D.J. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 4482.
- Rossini M., Gatti D., Isaia G. et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 113.
- Sarquis M., Friedman E., Boson W.L. et al. Microsatellite instability in sporadic parathyroid adenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 250–252.
- Stilgren L.S., Rettmer E., Eriksen E.F. et al. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and as-

sociation with bone metabolism // Bone. — 2004. — Vol. 35. — P. 256–265.

4.4. Гиперкальциемический криз (Л.Я. Рожинская, А.В. Беляева)

Гиперкальциемический криз — острое состояние (состояние, требующее неотложной помощи), сопровождающееся высоким уровнем кальциемии.

Исторические данные. Впервые описание гиперкальциемического криза в международной печати появилось в 1932 г. В последующие 50–60 лет публиковались описания отдельных и серий случаев, в которых сообщалось о высокой смертности (до 70%), что было связано с отсутствием возможности для своевременной и корректной диагностики. В последующие годы в связи с появлением экспресс-методов определения уровня кальция и ПТГ в крови, в том числе используемых для интраоперационной диагностики радикальности хирургического вмешательства, облегчением визуализации ОЩЖ и скелета, разработкой тактики ведения таких больных смертность от гиперкальциемического криза заметно сократилась (до 2–14%). Однако гиперкальциемический криз все же остается опасным для жизни состоянием, требующим неотложных мер.

Эпидемиология. Гиперкальциемический криз встречается редко, о точной частоте встречаемости судить сложно.

Этиология. В 90% случаев причиной гиперкальциемического криза является первичный гиперпаратиреоз. При этом карцинома ОЩЖ, крайне редкая в отсутствие выраженной гиперкальциемии, при гиперкальциемическом кризе встречается в 4,5–7,5% случаев. Другими причинами гиперкальциемии могут быть гиперкальциемия злокачественных состояний, нарушение обмена или передозировка препаратов витамина D, усиление метаболизма костной ткани при тиреотоксикозе или длительной иммобилизации, прием тиазидных диуретиков или почечная недостаточность. Непосредственной причиной паранеопластической гиперкальциемии является разрушение кости под влиянием роста метастазов солидных опухолей в кости (рак молочной железы, рак легких и др.), пато-

логическая секреция ПТГ-подобного пептида солидными опухолями (опухоль легких и почек), гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы). И очень редко встречается гиперкальциемия при лечении препаратами лития, семейная доброкачественная гиперкальциемия, синдром Бернетта, метафизарная хондродисплазия, тип Янсена. Последние из перечисленных состояний крайне редко могут стать непосредственной причиной гиперкальциемического криза, но играют существенную роль при сочетании между собой или с первичным гиперпаратиреозом.

Патогенез. Патогенез гиперкальциемического криза связан с угнетающим действием гиперкальциемии на ЦНС, а также обезвоживанием организма вследствие нарушения концентрационной функции почек. Гиперкальциемия и сопутствующая ей гиперкальциурия оказывают прямое токсическое действие на процессы канальцевой реабсорбции воды. Возникающая при этом полиурия может достигать 3–5 л в сутки и привести к обезвоживанию организма, потере натрия, калия, магния и фосфатов. Общему обезвоживанию организма также способствуют рвота и голодание вследствие потери аппетита и общей заторможенности. Выраженное обезвоживание приводит к снижению СКФ и полиурическая стадия гиперкальциемии сменяется олигоурической, что еще более способствует нарастанию гиперкальциемии.

Патологическая анатомия. По данным исследования L.F. Starker и соавт., среди пациентов, прооперированных в связи с гиперкальциемическим кризом и первичным гиперпаратиреозом, в 85% случаях имела место одиночная аденома ОЩЖ, в 10,5% гиперплазия нескольких ОЩЖ, в 4,5% рак ОЩЖ. Гистологическое исследование удаленных тканей показало, что в 75% случаях аденома имеет мелкоклеточную структуру и происходит из главных клеток.

Клиническая картина. Симптомы гиперкальциемии обычно развиваются при повышении общего кальция до 12–14 мг/дл (3–3,5 ммоль/л), т.е. тогда, когда гиперкальциемия уже носит угрожающий характер. Небольшое повышение кальция, как правило, протекает бессимптомно. Основными проявлениями

выраженной гиперкальциемии вне зависимости от ее причины являются поражение ЦНС, проявляющееся в первую очередь угнетением сознания, и нарушение концентрационной и фильтрационной функции почек. Выраженность неврологических проявлений варьирует в широких пределах даже при одинаковой степени гиперкальциемии у разных пациентов — от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы. Также возможно присоединение симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. При умеренной гиперкальциемии сократимость миокарда может возрасти, однако когда уровень кальция в сыворотке превышает 3,5 ммоль/л (14 мг/дл), сократимость миокарда снижается, падает способность к автоматизму и укорачивается длительность систолы. Типичными ЭКГ-признаками являются укорочение интервала *QT* и удлинение интервалов *PR* и *QRS*. Гиперкальциемия усиливает токсичность сердечных гликозидов и может вызвать повышение артериального давления несмотря на обезвоживание. Гипокалиемия, развивающаяся по причине нарушения концентрационной функции почек, усиливает проаритмогенный эффект гиперкальциемии. Тяжелая гиперкальциемия может стать непосредственной причиной атриовентрикулярной блокады и других нарушений проведения, вплоть до остановки сердца и внезапной смерти. Несмотря на всю очевидность нарушения функционирования миокарда при электролитных нарушениях, связанные с этим клинически значимые состояния при гиперкальциемическом кризе встречаются сравнительно редко. Основной причиной смерти становятся угнетение нервной деятельности и кома.

Гастроинтестинальные симптомы гиперкальциемии включают потерю аппетита, тошноту, рвоту, запоры, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит.

Поскольку основными причинами повышения кальция в крови являются первичный гиперпаратиреоз и костные метастазы, то гиперкальциемии часто сопутствуют жалобы на боли в костях и суставах, и при обследовании можно выявить остеопороз, участки субпери-

остальной резорбции и кисты, очаги метастатического остеолитического остеолитического, а также нефролитиаза. При длительно существующей умеренной или высокой гиперкальциемии возможны нефрокальциноз и обызвествление кожи, сосудов, легких, сердца и желудка.

Таким образом, все проявления гиперкальциемии неспецифичны, поэтому скрининг уровня кальция целесообразен в каждом случае неясного состояния пациента при поступлении в блок интенсивной терапии.

При проведении лабораторной диагностики обязательно выявляется повышение общего кальция в сыворотке по крайней мере до 3,5 ммоль/л (14 мг/дл). Нормальный уровень общего кальция составляет 2,0–2,5 ммоль/л (8–10 мг/дл), ионизированного кальция 1,0–1,4 ммоль/л (4–5,6 мг/дл), хотя референсные значения могут различаться между лабораториями. Повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л (12 мг/дл) расценивается как легкая гиперкальциемия, от 3,0 до 3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл) как умеренная, более 3,5 ммоль/л (> 14 мг/дл) — тяжелая гиперкальциемия, требующая принятия срочных мер по снижению кальция. Для ионизированного кальция граница между легкой и умеренной гиперкальциемией — 2 ммоль/л (8 мг/дл), между средней и тяжелой — 2,5 ммоль/л (10 мг/дл).

Ложноположительные результаты при оценке гиперкальциемии встречаются достаточно редко. Причиной возможного завышения уровня общего кальция в сыворотке может быть гемоконцентрация или повышение концентрации сывороточных белков (например, гиперальбуминемия), что связано с компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание постоянного уровня ионизированного кальция. В большинстве случаев для подтверждения гиперкальциемии бывает достаточно двухкратного определения уровня общего кальция. Кровь для анализа не обязательно брать натощак.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз гиперкальциемического криза устанавливается при наличии симптомов и признаков кальциевой интоксикации в сочетании с кальциемией выше 3,5 ммоль/л.

Для дифференциального диагноза причин, вызвавших гиперкальциемический криз, собирают анамнез у пациента или его родственников, обращая внимание на прием препаратов кальция, витамина D, тиазидных диуретиков, а также на наличие характерных жалоб на боли в костях, низкотравматические переломы, эпизоды почечных колик, указывающих на нефролитиаз.

Наиболее диагностически значимым лабораторным методом является определение уровня интактного ПТГ. Его повышенный уровень указывает на первичный или третичный гиперпаратиреоз. При определении содержания ПТГ необходимо пользоваться иммунорадиометрическим или иммуноферментным методами, определяющими интактный ПТГ (целая молекула ПТГ₁₋₈₄), при определении аминотерминальной группы можно получить ложноположительный результат из-за присутствия в крови ПТГ-подобного пептида, выделяемого злокачественными опухолями. Помимо кальция и ПТГ целесообразно еще определение уровня фосфатов, других электролитов, креатинина, общей щелочной фосфатазы, альбумина, 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, общего анализа крови и мочи. Из инструментальных методов проводится УЗИ ОЩЖ. Если диагноз первичного гиперпаратиреоза не подтверждается, то следует проводить комплекс мер, направленных на онкопоиск, особенно при наличии изменений в общем анализе крови.

Лечение гиперкальциемии необходимо начинать, когда у пациента возникают симптомы гиперкальциемии или когда уровень общего кальция превышает опасную отметку 3,5 ммоль/л. Параллельно с симптоматической терапией должны проводиться мероприятия по дифференциальной диагностике повышения уровня кальция крови. Гиперкальциемический криз при первичном гиперпаратиреозе служит показанием для удаления аденомы ОЩЖ, что является самым эффективным способом снизить кальций. Однако данные последних лет указывают, что симптоматическая предоперационная подготовка, направленная на снижение кальциемии и проводимая в течение 7–10 дней, позволяет устранить многие симптомы гипер-

кальциемии (изменения на ЭКГ, психические отклонения, панкреатит) и улучшить прогноз хирургического лечения. Отсрочка оперативного лечения также позволяет провести топическую диагностику аденомы, что особенно важно, так как при гиперкальциемическом кризе чаще, чем при первичном гиперпаратиреозе в отсутствие криза, встречается эктопически расположенная аденома ОЩЖ.

Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии заключается в отмене лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин D, тиазидные диуретики), адекватной регидратации наряду с форсированным диурезом и введении препаратов, подавляющих костную резорбцию. Поскольку дегидратация организма является одним из основных патофизиологических следствий гиперкальциемии, терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение физиологического раствора начинают со скоростью 300–500 мл/ч до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (диурез не менее 200–300 мл/ч). Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к нормализации экскреции кальция с мочой до 2,5–7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бескальциевым диализирующим раствором.

Вторым этапом пытаются увеличить экскрецию кальция. Поскольку повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится форсированный диурез фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. При угрозе для жизни суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости. С помощью форсированного диуреза экскрецию кальция с мочой максимально можно поднять до 25 ммоль/сут и снизить уровень кальциемии на 1,0 ммоль/л (4 мг/дл) за сутки, хотя таких темпов нормализации уровня кальциемии достичь удается не часто. При

проведении форсированного диуреза с мочой теряются большие количества калия и магния, в связи с чем необходима частая оценка их сывороточной концентрации и восполнение в случае дефицита. Иногда развивается отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция, а также с осторожностью проводить у пациентов с выраженной сердечной и легочной недостаточностью. Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия, исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидратация показана во всех случаях.

При невозможности активной инфузионной терапии показано срочное проведение гемодиализа или перитонеального диализа. Использование бескальциевого или низкокальциевого диализирующего раствора позволяет за 24–48 ч вывести до 5–12,5 ммоль (200–500 мг) кальция и снизить его уровень на 0,7–3,0 ммоль/л (3–12 мг/дл). Диализ проводят под контролем электролитного состава крови, в том числе необходимо оценивать уровень фосфатов.

Параллельно регидратации и форсированному диурезу начинают введение препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция. Препаратами выбора при гиперкальциемии любого генеза являются *бисфосфонаты*. Все бисфосфонаты плохо всасываются в кишечнике и поэтому для купирования высокой гиперкальциемии вводятся внутривенно. Механизм их гипокальциемического действия заключается в замедлении созревания остеокластов, подавлении активности и иницировании раннего апоптоза или токсической деструкции зрелых остеокластов, т.е. за счет подавления костной резорбции, поэтому до начала гипокальциемического действия проходит 1–2 сут.

Предпочтительно использовать препараты второго и третьего поколений — памидронат натрия, ибандронат натрия, которые обладают более выраженным и длительно сохраняющимся действием по сравнению с препаратами первого поколения, а также дают возможность использования более низких доз, что сокращает длительность инфузии. Продолжительность действия имеет особое значение при гиперкальциемии опухолевого генеза, когда устранение первопричины состояния не всегда возможно в кратчайшие сроки, если возможно вообще.

Памидронат натрия (Аредиа) вводят однократно внутривенно капельно в дозе 15–90 мг на протяжении 4–6 ч. При применении указанных доз препарат эффективно снижает уровень сывороточного кальция и не вызывает дефектов минерализации. Эффективность памидроната в достижении нормокальциемии при паранеопластической гиперкальциемии, по данным разных авторов, достигает 40–100%, среднее время достижения нормокальциемии составляет около 4 сут и продолжительность нормокальциемии около 28 сут. Одним из способов быстрого и значительного снижения уровня кальция является комбинирование памидроната и кальцитонина, что более эффективно, чем использование препаратов отдельно.

Ибандронат (Бонвива) используется в дозе 2–6 мг однократно, которые необходимо вводить внутривенно капельно на протяжении 2 ч, для приготовления инфузионного раствора препарат разводят в 500 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора глюкозы. Повторная инфузия возможна через 18–19 дней после введения доз 2–4 мг или через 26 дней после дозы 6 мг.

В исследовании Major P. и соавт. для купирования паранеопластической гиперкальциемии использовалась *золендроновая кислота* — самый мощный из используемых бисфосфонатов. Эффект от введения препарата в дозе 4 мг превосходил таковой от однократной инфузии 90 мг памидроната.

В целом все бисфосфонаты, используемые для лечения гиперкальциемии, отличаются хорошей переносимостью. Наиболее значимым побочным эффектом бисфосфонатов является снижение азотвыделительной функции почек.

Повышение креатинина наиболее часто встречается при использовании этидроната (8%) и клондроната (5%), значительно реже при использовании памидроната (2%) и ибандроната (1%). Также возможно транзиторное повышение температуры тела, развитие лимфопении, общей слабости и миалгии, обычно не требующих прекращения лечения.

Наряду с вышеуказанной терапией одновременно назначают цинакальцет HCl внутрь в дозе 60–240 мг/сут при отсутствии рвоты и возможности перорального приема.

Профилактика. Профилактикой гиперкальциемического криза является своевременная диагностика и адекватное лечение первичного гиперпаратиреоза. В случае консервативного ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом необходимо рекомендовать потреблять достаточное количество жидкости, особенно в жаркие дни, при повышении температуры тела, физических нагрузках. При назначении витамина D и кальцийсодержащих препаратов необходимо контролировать уровень кальциемии и кальциурии в соответствии с рекомендациями производителя.

Прогноз. Гиперкальциемический криз — тяжелое состояние, смертность достигает 14%. Однако если причиной являлась солитарная аденома ОЩЖ, то при правильной предоперационной подготовке и радикальном удалении прогноз благоприятный, выздоровление наступает более чем в 90% случаев. Прогноз улучшается при проведении перед хирургическим лечением мер, направленных на снижение кальциемии, и интраоперационного контроля ПТГ. Снижение уровня ПТГ на 50% и более в течение 5–15 мин после удаления аденомы указывает на радикальность операции. Наиболее неблагоприятный прогноз, если причиной гиперкальциемического криза послужил злокачественный процесс.

Литература

- Потемкин В.В., Старостина Е.Г.* Неотложная эндокринология. — М.: МИА, 2008. — 392 с.
- American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. IV-121–IV-125.
- Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R.* Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (20). — P. 1776–1787.
- Cannon J., Lew J.I., Solórzano C.C.* Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes // *Surgery*. — 2010. — Vol. 148. — P. 807–813.
- Carroll M., Schade D.* A practical approach to hypercalcemia // *American Family Physician*. — 2003. — Vol. 5. — P. 23–26.
- Gaspari G., Camandona M., Mullineris B. et al.* Acute hyperparathyroidism: our experience with 36 cases // *Annali italiani di chirurgia*. — 2004. — Vol. 75. — P. 321–324.
- Kiewiet R.M. et al.* Ventricular fibrillation in hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism // *Netherl. J. Med.* — 2004. — Vol. 62. — P. 94–96.
- Lew J.I., Solorzano C.C., Irvin G.L.* Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 696–699.
- Major P., Lortholary A., Hon J. et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 558–567.
- Pecherstorfer M., Brenner K., Zojer N.* Current management strategies for hypercalcemia // *Treat Endocrinol.* — 2003. — Vol. 2. — P. 273–292.
- Phitayakorn R., McHenry C.R.* Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy // *J. Am. Col. Surg.* — 2008. — Vol. 206. — P. 1106–1115.
- Sokoll L.J., Wians F.H. Jr., Remaley A.T.* Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing // *Clinical Chemistry*. — 2004. — Vol. 50. — P. 1126–1135.
- Starker L.F., Björklund P., Theoharis C. et al.* Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis // *World J. Surg.* — 2011. — Vol. 35 (2). — P. 331–335.

4.5. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз

(Л.Я. Рожинская, Л.В. Егштян)

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется избыточной секрецией ПТГ в ответ на гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкий уровень кальцитриола.

Этиология. Наиболее частой причиной вторичного гиперпаратиреоза является ХПН. Другие, более редкие причины вторичного гиперпаратиреоза — мальабсорбция пищевого кальция

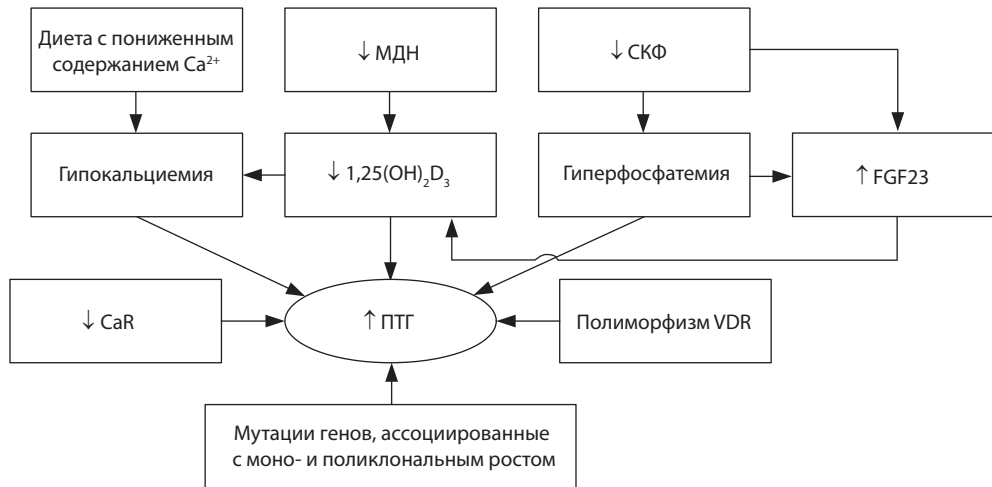


Рис. 4.8. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН

при патологии ЖКТ, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, высокая экскреция кальция почками. По данным разных авторов, частота вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70%.

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН. Уменьшение массы действующих нефронов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ околощитовидными железами. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы, представленные в ОЩЖ, количество и чувствительность к внеклеточному кальцию которых уменьшаются. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В значительной степени дефицит кальцитриола обусловлен повышением FGF23* в ответ на гиперфосфатемию, последний подавляет продукцию 1,2-гидроксилазы, необходимой для синтеза кальцитриола. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез

и секрецию ПТГ и возникает резистентность скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает всасывание кальция в кишечнике, ведет к гипокальциемии и развитию остеомалации. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция ПТГ приводит к гиперплазии ОЩЖ. На рис. 4.8 схематично показан патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН.

Клиническая картина вторичного гиперпаратиреоза при ХПН. Основными формами почечных остео дистрофий, связанных с развитием вторичного гиперпаратиреоза, являются фиброзный остейт и остеомалация.

Фиброзный остейт. Заболевание длительно протекает бессимптомно. С прогрессированием заболевания могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия, при тяжелом гиперпаратиреозе усугубляется анемия, обусловленная фиброзом костного мозга, возникают переломы костей, костные деформации. Характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность щелочной фосфатазы, гиперфосфатемия.

Остеомалация характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, процессы ре-

* FGF23 — фактор роста фибробластов 23, вырабатываемый остеоцитами.

моделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности вторичный гиперпаратиреоз достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомалации проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с неочищенной от алюминия водопроводной воды, используемой для гемодиализа. Алюминиевый генез остеомалации в настоящее время встречается редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением ЦНС, от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции и угнетения кроветворения.

Вторичный гиперпаратиреоз при ХПН опасен не только поражением костей, но и повреждением других органов и систем. В табл. 4.7 представлены возможные последствия заболевания.

Таблица 4.7

Внекостные проявления вторичного гиперпаратиреоза

Внескелетная кальцификация	Нервная система:
Сердечно-сосудистые эффекты:	<ul style="list-style-type: none"> • когнитивные нарушения • изменения поведения • периферическая нейропатия
<ul style="list-style-type: none"> • гипертензия • кальцификация легочной артерии/гипертензия/гипертрофия правого желудочка • кальцификация артерий • кальцификация клапанов • интерстициальный фиброз 	<ul style="list-style-type: none"> • изменения на ЭЭГ
	Иммунологические нарушения
	Эндокринные нарушения:
	<ul style="list-style-type: none"> • гиперпролактинемия • импотенция, аменорея • нарушение фертильности
	Нарушение эритропоэза

Лабораторная и инструментальная диагностика. Определение в крови уровня фосфора, общего и ионизированного кальция, общей ЩФ, ПТГ позволяют оценить тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их направленность, являются обязательными для выбора лечебной тактики и контроля терапии.

При вторичном гиперпаратиреозе наблюдается умеренная гипокальциемия или нормальный уровень общего кальция. Учитывая возможность гипопроteinемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях, приводящих к вторичному гиперпаратиреозу (ХПН, синдром мальабсорбции и др.), целесообразно исследовать и уровень ионизированного кальция. Содержание фосфора в крови при ХПН чаще повышено. При вторичном гиперпаратиреозе, вызванном патологией ЖКТ, уровень фосфора в крови нормальный или пониженный. Важным показателем компенсации фосфорно-кальциевого обмена и прогноза вторичного гиперпаратиреоза является произведение концентраций кальция на фосфор, которое в норме должно быть менее 4,5 ммоль/л. Методом выбора при оценке уровня ПТГ у пациентов с ХПН является определение интактного ПТГ₁₋₈₄ путем радиоиммунологического или иммунохимического анализа — методом флуоресцирующих антител. В норме у здоровых людей уровень ПТГ равен 8–76 пг/мл (нг/л). Для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХПН, находящихся на диализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2–3 раза выше, чем у здоровых, и составлять примерно 130–260 пг/мл.

Определение показателей костного метаболизма:

- маркеры костного образования — остеокальцин, ЩФ и ее костный изофермент, пропептид коллагена I типа — всегда повышены при терминальной ХПН, наиболее информативным маркером, пригодным для оценки динамики костных изменений является костная ЩФ;
- маркеры костной резорбции, определяемые в крови: кислая тартратрезистентная фосфатаза, карбокси- и аминотерминальный тепепептиды коллагена I типа определяются в значительно повышенных концентрациях у пациентов с терминальной стадией ХПН, их исследование пока имеет лишь теоретическое значение.

Методы, выявляющие костные нарушения:

- остеоденситометрия выявляет снижение костной плотности при потерях массы кости

3–5%, является ранним диагностическим тестом; наиболее информативна двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с измерением МПК в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, т.е. в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани;

- рентгенологическое обследование кистей, костей таза, позвонков, трубчатых костей позволяет выявить признаки гиперпаратиреоза, остеопороза или остеомаляции и таким образом помогает в дифференциальной диагностике почечных остеодистрофий в стадии клинических проявлений.

Визуализация ОЩЖ при подозрении на их гиперплазию или третичный гиперпаратиреоз с помощью УЗИ, КТ, МРТ, радионуклидных методов. «Золотой» стандарт точной диагностики почечных остеодистрофий — костная биопсия с морфометрией, тетрациклиновым тестом и окраской на алюминий. Этот метод доступен единичным медицинским учреждениям в нашей стране, так как выполнение инвазивного исследования затруднительно.

Концентрацию общего кальция, фосфора и ПТГ необходимо измерять всем пациентам с ХПН при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, рассчитанной на 1,73 м² поверхности тела.

Частота измерения этих параметров зависит от степени снижения СКФ (табл. 4.8). Целевые значения ПТГ с учетом стадии ХПН представлены в табл. 4.9.

Спонтанная смена низкого или нормального уровня кальция на гиперкальциемию при вторичном гиперпаратиреозе указывает на переход в третичный гиперпаратиреоз. При этой форме содержание ПТГ в крови превышает нормальное в 10–20 раз. Клинически третичный гиперпаратиреоз протекает как выраженная форма вторичного. Изредка у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, имевшим гипокальциемию на фоне ХПН, наблюдается гиперкальциемия, возникающая после трансплантации почки. Хорошо функционирующая новая почка нормализует концентрацию фосфора, что приводит к повышению уровня кальция. Кроме того, в ответ на повышение уровня ПТГ оставшими-

ся гиперплазированными ОЩЖ и снижение фосфора новая почка активно продуцирует кальцитриол. С течением времени, как правило, происходит инволюция гиперплазированных ОЩЖ. Этот процесс может занять месяцы, а иногда годы. Если повышенные уровни кальция и ПТГ не нормализуются, и прогрессируют клинические признаки гиперпаратиреоза, или если третичный гиперпаратиреоз развился на фоне терапии ХПН перитонеальным диализом или гемодиализом, единственным методом лечения остается паратиреоидэктомия.

Таблица 4.8

Частота измерения уровней кальция, фосфора и ПТГ в зависимости от стадии ХПН

Стадия ХПН	СКФ, мл/мин	Измерение Са ²⁺ и Р ⁻	Измерение ПТГ
3	30–59	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.
4	15–29	Каждые 3 мес.	Каждые 3 мес.
5	< 15 или диализ	Каждые 3 мес.	Каждые 3 мес.

Таблица 4.9

Целевые значения интактного ПТГ в зависимости от стадии ХПН

Стадия ХПН	СКФ, мл/мин	Целевые уровни ПТГ, пг/мл
3	30–59	30–70 (3,85–7,7 пмоль/л)
4	15–29	70–110 (7,7–12,1 пмоль/л)
5	< 15 или диализ	150–300 (16,5–33,0 пмоль/л)

Лечение. Цели лечения:

- предотвращение или замедление развития костных осложнений вторичного гиперпаратиреоза;
- предотвращение или замедление развития сосудистых осложнений вторичного гиперпаратиреоза;
- достижение нормального (при патологии ЖКТ) или оптимального (при ХПН) уровня ПТГ;
- нормализация содержания кальция и фосфора в крови, произведения концентраций кальция на фосфор до 4,5.

Основные принципы лечения вторичного гиперпаратиреоза при ХПН. Профилактика и лечение гиперфосфатемии:

- ограничение потребления фосфора с пищей. К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся: молоко и его производные, бобы, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси; белковые продукты: яйца, печень, ливер, лососевые рыбы, сардины, тунец; хлебные и крупяные изделия: кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли, хлеб с отрубями; напитки: пиво, кола, кофе; шоколад, орехи;
- связывающие фосфат антациды (сейчас применяют редко), при выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств возможно их назначение сроком на 1 мес.;
- ренагель — капсулы по 800 мг. Назначают по 2 капсулы 3–4 раза в день в течение 2–3 мес. пациентам с ХПН, получающим лечение гемодиализом;
- прием карбоната кальция, который назначают в начальной дозе 0,5–1,0 г элементарного кальция внутрь 3 раза в сутки во время еды. Дозу можно увеличивать каждые 2–4 нед. под контролем уровня фосфора до максимальной дозы — 3,0 г/сут. Однако в настоящее время с учетом высокого риска сосудистых кальцификаций не рекомендуется превышать дозу 2 г/сут. Не следует применять цитрат кальция и другие препараты, в состав которых входит цитрат, так как они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике;
- предупреждение гипофосфатемии.

Активные метаболиты витамина D. Показания к применению: гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, остеомалация, ХПН у детей, ХПН + противосудорожная терапия, проксимальная миопатия.

Противопоказаниями к назначению активных метаболитов витамина D являются гиперфосфатемия и гиперкальциемия. Производство кальция на фосфор не должно превышать 70 мг/дл (6 ммоль/л), иначе резко возрастает риск метастатической кальцификации.

Дозы активных метаболитов витамина D зависят от тяжести вторичного гиперпаратиреоза,

возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Применяют как альфакальцидол, так и кальцитриол. Различают следующие режимы введения: ежедневный (постоянный), интермиттирующий, пульс-терапия — недельная доза препарата вводится 1–2 раза в неделю. Пульс-терапия может осуществляться как пероральными формами, так и препаратами для внутривенного введения. По данным разных авторов, постоянная и интермиттирующие схемы лечения одинаково эффективны для снижения уровня ПТГ. Внутривенная пульс-терапия наиболее эффективна при тяжелых формах вторичного гиперпаратиреоза и уровне ПТГ более 600 нг/мл.

В начале терапии альфакальциолом или кальцитриолом и при подборе дозы необходимо контролировать уровень общего и ионизированного кальция и фосфора плазмы каждые две недели, ПТГ — 1 раз в 3 мес. Подбор дозы обычно занимает 4–8 нед., во время которых кальций плазмы стремится к повышению (см. табл. 4.10). При возникновении умеренной гиперкальциемии следует снизить дозу активных метаболитов витамина D в два раза, при выраженной гиперкальциемии — временно отменить. В процессе лечения мониторинг плазменных уровней кальция, фосфора, ЩФ 1 раз в месяц, ПТГ 1 раз в 6 мес.

В последние годы применяются более селективные активаторы VDR (рецепторы витамина D), например парикальцитол внутривенно в диализные дни в дозе 3–10 мкг. Начальная доза рассчитывается по формуле:

$$\text{уровень ПТГ (нг/мл)}/80.$$

В практической деятельности нечасто удается назначать высокие дозы альфакальцидола или кальцитриола, необходимые для адекватного снижения ПТГ, из-за гиперфосфатемии или возникновения гипокальциемии. В начале терапии, особенно при увеличении доз, желательно мониторировать уровни кальция и фосфора 1 раз в две недели. При снижении ПТГ ниже целевых значений, дозы альфакальцидола или кальцитриола снижают в два раза. Минимальная доза 0,25 мкг через день. Такая же тактика при возникновении гиперкальциемии,

Таблица 4.10

Рекомендуемые начальные дозы активных метаболитов витамина D в зависимости от уровня ПТГ, кальция, фосфора

ПТГ, пг/мл [пмоль/л]	Кальций, мг/дл [ммоль/л]	Фосфор, мг/дл [ммоль/л]	Произведение концентраций кальция и фосфора	Доза кальцитриола/альфакальцидола из расчета 3 раза в неделю
300–600 [33–66]	< 9,5 [2,37]	< 5,5 [1,78]	< 55 [4,5]	п/о 0,5–1,5 мкг внутривенно 0,5–1,5 мкг
600–1000 [66–110]	< 9,5 [2,37]	< 5,5 [1,78]	< 55 [4,5]	п/о 1,0–4,0 мкг внутривенно 1,0–3,0 мкг
> 1000 [110]	< 10 [2,5]	< 5,5 [1,78]	< 55 [4,5]	п/о 3,0–7,0 мкг внутривенно 3,0–5,0 мкг

дополнительно уменьшают дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов. При гиперфосфатемии — строгий контроль диеты, при возможности увеличение доз фосфатсвязывающих препаратов, при неэффективности — снижение дозы альфакальцидола или кальцитриола.

При неэффективности активных метаболитов витамина D, невозможности достичь адекватного уровня ПТГ из-за гиперкальциемии, гиперфосфатемии, при развитии резистентности к активным метаболитам витамина D и их аналогам (чаще она наблюдается при уровне ПТГ более 1000 пг/мл) назначается агонист кальцийчувствительного рецептора (кальцимиметик) — цинакальцет (Мимпара).

Кальцимиметики — модуляторы кальцийчувствительных рецепторов — эффективно снижают уровень ПТГ при незначительных изменениях содержания кальция и фосфора. В экспериментах на животных было показано, что кальцимиметики через кальциевые рецепторы на клетках кости вызывают обратное развитие фиброзного остеоита. Проведенные плацебоконтролируемые исследования препарата цинакальцет HCl (Мимпара) в дозе от 30 до 180 мг ежедневно показали, что у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих лечение гемодиализом, существенно снижались уровни ПТГ и кальция в крови. Препарат назначают при отсутствии гипокальциемии в начальной дозе 30 мг 1 раз в день ежедневно. Мониторинг уровня кальция, фосфора, ПТГ —

1 раз в 1 мес. При отсутствии гипокальциемии и недостаточном снижении ПТГ увеличивают дозу на 30 мг 1 раз в 1 мес. Максимальная доза 180 мг 1 раз в день. Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, редко гипокальциемия. Минимальный курс лечения — 6 мес. Лечение Мимпарой можно комбинировать с фосфатсвязывающими препаратами и альфакальцидолом или кальцитриолом.

Для лечения остеопороза и предупреждения переломов у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом обсуждается применение бисфосфонатов, но данные противоречивы.

При неэффективности консервативной терапии применяется как *хирургическая*, так и *нехирургическая паратиреоидэктомия*. К нехирургической паратиреоидэктомии относят чрескожные инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЩЖ под контролем УЗИ.

При вторичном гиперпаратиреозе с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ОЩЖ хирургическое вмешательство показано в следующих случаях:

- постоянно повышенный уровень кальция в крови (переход вторичного гиперпаратиреоза в третичный);
- рост величины произведения концентраций кальция на фосфор в сыворотке крови до 6,0–6,9 или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата;

- прогрессирующее поражение скелета, вызванное вторичным гиперпаратиреозом;
- постоянный, мучительный, не поддающийся обычно методам лечения зуд;
- кальцифилаксия.

Ошибки диагностики и необоснованные назначения. Вторичный гиперпаратиреоз может начинаться на достаточно ранних, додиализных стадиях развития ХПН, уже при снижении клиренса креатинина (СКФ) ниже 60 мл/мин, что недооценивается многими интернистами и вовремя не назначается профилактическое лечение активными метаболитами витамина D.

Недопустимо назначение альфакальцидола или кальцитриола при повышенных уровнях кальция или фосфора.

Выявление только гиперплазии ОЩЖ при умеренно повышенных значениях ПТГ, которые могут регулироваться терапией активными метаболитами витамина D, не является показанием к паратиреоидэктомии.

Отсутствие тщательного поиска аденомы или гиперплазии ОЩЖ при клинико-лабораторных признаках третичного гиперпаратиреоза не позволяет своевременно и адекватно провести необходимую при этом состоянии паратиреоидэктомию.

Нецелесообразно продолжение терапии активными метаболитами витамина D при стойкой тенденции к гиперкальциемии и гиперфосфатемии (не отслеживается переход вторичного гиперпаратиреоза в третичный).

Прогноз заболевания зависит от течения, длительности и адекватности терапии основного заболевания. Большая часть пациентов с ХПН к моменту диагностики вторичного гиперпаратиреоза имеет инвалидность 1-й и 2-й групп. Однако своевременно начатое и адекватное лечение вторичного гиперпаратиреоза с хорошо организованным мониторингом позволяет улучшить качество жизни пациентов и предотвратить развитие переломов костей.

Прогноз после паратиреоидэктомии благоприятный: исчезают боли в костях, зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии. Осложнения: гипокальциемия, требующая постоянного назначения препаратов кальция, альфакальцидола

или кальцитриола; редко — послеоперационное кровотечение, повреждение возвратного нерва, инфекция. Частота рецидивов вторичного гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии колеблется от 15 до 40%, так как с помощью операции не устраняется основная причина заболевания, и при оставлении даже небольшого объема паратиреоидной ткани возможно повторное развитие гиперплазии ОЩЖ.

Литература

- Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П.* Распространенность вторичного гиперпаратиреоза до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра // Нефрология и диализ. — 2006. — Т. 8. — № 2. — С. 147–151.
- Бибков Б.Т., Тьмиллина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 6–85.
- Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В.* Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 4. — С. 352–357.
- Ермоленко В.М.* Фосфорно-кальциевый обмен и почки // В кн.: Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 62–75.
- Клинические рекомендации по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек Американского национального почечного фонда (K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease): пер. с англ. // Приложение к журналу Нефрология и диализ. — 2009. — 202 с.
- Сморщок В.Н.* Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 2001. — 29 с.
- Шанар Ж.* Новые подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью: роль кальцимитетиков // Нефрология и диализ. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 292–295.
- Block G.A., Port F.K.* Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 35. — P. 1226–1237.
- Elder G.* Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy // J. Bone Mineral Res. — 2002. — Vol. 17 (12). — P. 2094–2105.

- Fan S.L., Cunningham J.* Bisphosphonates in renal osteodystrophy // *Current Op. Nephrol. Hypertens.* — 2001. — Vol. 10. — P. 581–588.
- Goodman W.G.* Medical control of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 335–336.
- Ferreira M.A.* Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15 (suppl. 5). — P. 8–14.
- Levin A., Li Y.C.* Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — P. 1973–1981.
- Stehman-Bren C.O., Sherrard D.J., Alem A.L. et al.* Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 2000–2005.

4.6. Системный остеопороз

(*А.В. Древаль,
Л.А. Марченкова*)

Остеопороз (ОП) — заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качества кости, которое зависит от ее микроархитектоники, скорости костного обмена, накопления повреждений и минерализации.

Эпидемиология. Остеопороз в России, как и во всем мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения и выявляется в среднем у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин старше 50 лет, что составляет более 10 млн человек. Таким образом, каждая третья женщина и пятый мужчина этой возрастной группы страдают ОП.

Медико-социальное и экономическое значение ОП определяется высокой частотой и тяжестью его осложнений — переломов костей, из которых типичными для этого заболевания считаются перелом шейки бедра, тел позвонков и дистального отдела предплечья. Наиболее опасным осложнением ОП является перелом шейки бедренной кости. Согласно последним статистическим данным, более 30,8–35,1% пожилых больных с переломом шейки бедра погибают в течение первого года после травмы,

а 78% выживших нуждаются в постороннем уходе.

В ходе ретроспективного эпидемиологического исследования частоты переломов в Коломенском районе Московской области выявлена очень высокая частота перелома шейки бедра (до 156,6/100 тыс. у мужчин и 228,4/100 тыс. у женщин) и дистального отдела предплечья (до 309,3/100 тыс. у мужчин и 1213,0/100 тыс. у женщин). При этом в 2000–2001 гг. отмечен значимый рост частоты перелома шейки бедра (среди городского населения — в 1,5 раза, среди сельского — в 1,5–3 раза) по сравнению с 1998 г. Финансовые затраты на оказание медицинской помощи больным с остеопоротическими переломами также оказались достаточно высокими и составили за 5 лет около 3,6 млн рублей. Только прямые расходы здравоохранения на лечение одного больного со «свежим» переломом шейки бедра составили в среднем 16,3 тыс. рублей, не учитывая траты, связанные с проведением операций эндопротезирования, реабилитацией и социальными выплатами больным с переломами, которые необходимы для восстановления функции, но значительно превышают общую стоимость лечения. Статистический анализ позволяет предположить, что в 1998–2002 гг. в Московской области в целом произошло 23 533 случая перелома шейки бедра и 105 270 случаев переломов дистального отдела предплечья при общих материальных затратах, связанных с лечением этих переломов, более 78,2 млн рублей.

Таким образом, ОП можно считать одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем в России, и поэтому своевременное широкое назначение препаратов для профилактики и лечения ОП является необходимой мерой для снижения частоты остеопоротических переломов и связанных с ними материальных затрат.

Этиология. Риск развития ОП у человека зависит от уровня его пиковой костной массы, которая формируется к 20–30 годам, и скорости потери костной массы в зрелом и пожилом возрасте. Низкая пиковая костная масса может возникать у женщин и мужчин с генетической предрасположенностью к ОП, а также при не-

достаточной физической активности, дефиците в рационе питания кальция, витамина D и белка (особенно в детском и подростковом периодах), недостаточной массе тела и недостаточной функции половых желез (гипоэстрогения, гипоандрогения).

Вещество кости, сформировавшееся в ранние годы жизни, расходуется в процессе старения. Физиологический процесс потери костной массы, составляющий от 0,5 до 1% ежегодно, может ускоряться в возрасте после 50 лет, и составлять в среднем 3–5% ежегодно у женщин в постменопаузальном периоде, а также у женщин и мужчин в старческом возрасте. Общая потеря массы костной ткани за время жизни может достигнуть 30–40% от пиковой костной массы у женщин, и 20–30% — у мужчин. Потеря костной массы свыше физиологической потенцируется недостатком половых гормонов (менопауза, овариоэктомия, гипогонадизм), возрастными изменениями (снижение физической активности, ослабление абсорбции кальция в ЖКТ за счет уменьшения синтеза витамина D), курением, а также хроническими заболеваниями (эндокринными, ревматическими, гематологическими, гастроэнтерологическими и др.). Кроме того, некоторые виды лекарственной терапии также приводят к развитию ОП (в первую очередь глюкокортикоиды).

Таким образом, низкая костная масса является основным фактором риска ОП. Кроме того, выделяют дополнительные факторы, которые способствуют снижению костной массы и/или повышают риск возникновения переломов. В Клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению ОП, разработанных Российской ассоциацией по остеопорозу, определены следующие наиболее значимые факторы риска ОП:

Немодифицируемые факторы риска ОП:

- низкая МПК;
- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- белая (европеоидная) раса;
- семейный анамнез ОП и/или низкоуровневых переломов у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше;
- прием пероральных глюкокортикоидов более 3 мес.;
- предшествующие переломы;
- иммобилизация.

Модифицируемые факторы риска ОП:

- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- индекс массы тела < 20 кг/м² и/или масса тела < 57 кг;
- курение;
- низкая физическая активность;
- склонность к падениям;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- злоупотребление алкоголем.

МПК прямо зависит от костной массы и является одним из важнейших факторов, определяющих прочность кости и, соответственно, ее подверженность переломам. Однако при оценке риска переломов следует также учитывать качественные характеристики костной ткани (например, активность костного ремоделирования) и пространственные характеристики костей — размер и форму, например, диаметр тел позвонков, длину и угол наклона шейки бедренной кости, которые, к сожалению, редко измеряются.

В настоящее время основными факторами риска перелома шейки бедра считаются низкая МПК шейки бедренной кости, принадлежность к женскому полу, белая или азиатская раса, пожилой возраст, перенесенные переломы костей, низкая масса тела, курение, семейный анамнез (случаи перелома шейки бедра у кровных родственников), прием седативных препаратов, снижение зрения и повышенная предрасположенность к падениям. Факторами риска других переломов являются низкая костная масса, пожилой возраст, наличие переломов в анамнезе, а для всех переломов, за исключением компрессионных деформаций тел позвонков, повышенная тенденция к падениям. Основными причинами, увеличивающими вероятность падений, являются нарушения зрения, вестибулярные расстройства, использование некоторых медикаментов, влияющих на неврологический статус, снижение слуха, низкая физическая активность, низкая мышечная сила, деменция и падения в прошлом. Сочетание у одного пациента

нескольких факторов риска ОП и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает.

Патогенез. Постменопаузальный ОП. Развитие постменопаузального ОП происходит вследствие дефицита эстрогенов на фоне истощения функции яичников в менопаузе. Эстрогены подавляют резорбцию костной ткани как за счет непосредственного влияния на эстрогенные рецепторы остеокластов и подавления активности их лизосомальных ферментов, так и опосредованно через воздействие на остеобласты. Эстрогены взаимодействуют с двумя группами эстрогенных рецепторов на клетках остеобластного ряда ($ER\alpha$ и $ER\beta$), что приводит к повышению секреции трансформирующего фактора роста β , ингибирующего функцию остеокластов. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к активации костной резорбции, снижению костной массы, повышению хрупкости костей и риска переломов (рис. 4.9). Предполагается наличие дополнительных факторов патогенеза: подавление выделения кальцитонина, выброс цитокинов, потенцирующих резорбцию кости (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α), подавление местных факторов роста костной ткани, а также снижение всасывания кальция в кишечнике, вызванное дефицитом активного метаболита витамина D — $1,25(OH)_2D_3$ (см. рис. 4.9). Активность фермента 1α -гидроксилазы, отвечающего за

синтез $1,25(OH)_2D_3$ в почках, в значительной степени зависит от уровня эстрогенов, чем объясняется снижение продукции $1,25(OH)_2D_3$, формирование отрицательного баланса кальция и гиперпродукция ПТГ, что, в свою очередь, также способствует активации костной резорбции и снижению костной массы в постменопаузе (см. рис. 4.9).

Сенильный ОП. При сенильном ОП наиболее часто встречается недостаточное усвоение кальция, которое играет самую важную роль в патогенезе заболевания. С возрастом развиваются нарушения в ферментной системе почечной 1α -гидроксилазы у обоих полов, что ведет к ослаблению ответа органов-мишеней на кальцитриол и снижению абсорбции кальция в тонком кишечнике. Мальабсорбции кальция способствует также дефицит витамина D вследствие меньшего поступления с пищей и уменьшения его активации в коже. Весьма значимыми являются различные проявления резистентности к витамину D, т.е. дефицит рецепторов $1,25(OH)_2D_3$ в ЖКТ и особенно в костях, а также обнаружение выраженной пролиферации паратиреоидных клеток. Резистентность к витамину D — наиболее вероятная причина развития ОП у мужчин.

Увеличение порозности корковой части кости при старческом ОП и снижение объема регенерации при микропереломах вследствие ослабления функции остеоцитов приводят к патологической хрупкости костной ткани. Увеличение мышечной слабости, нарушения нервно-мышечной координации и явления ранней деменции, также возникающие вследствие дефицита витамина D, провоцируют повышение частоты падений и увеличение риска переломов у пожилых людей (рис. 4.10).

Стероидный ОП. Среди разнообразных форм вторичного ОП по распространенности и медико-социальному значению первое место занимает стероидный, основной причиной развития которого, как у женщин, так и у мужчин, является прием ГКС. В Великобритании пероральные ГКС принимает около 1% взрослого населения, а среди возрастной группы 70–79 лет эти цифры достигают 2,4%. Кроме того, стероидный ОП развивается при синдроме Ку-

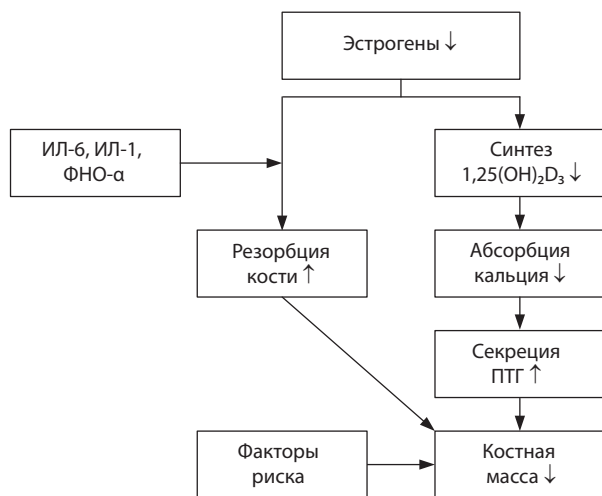


Рис. 4.9. Патогенез постменопаузального остеопороза

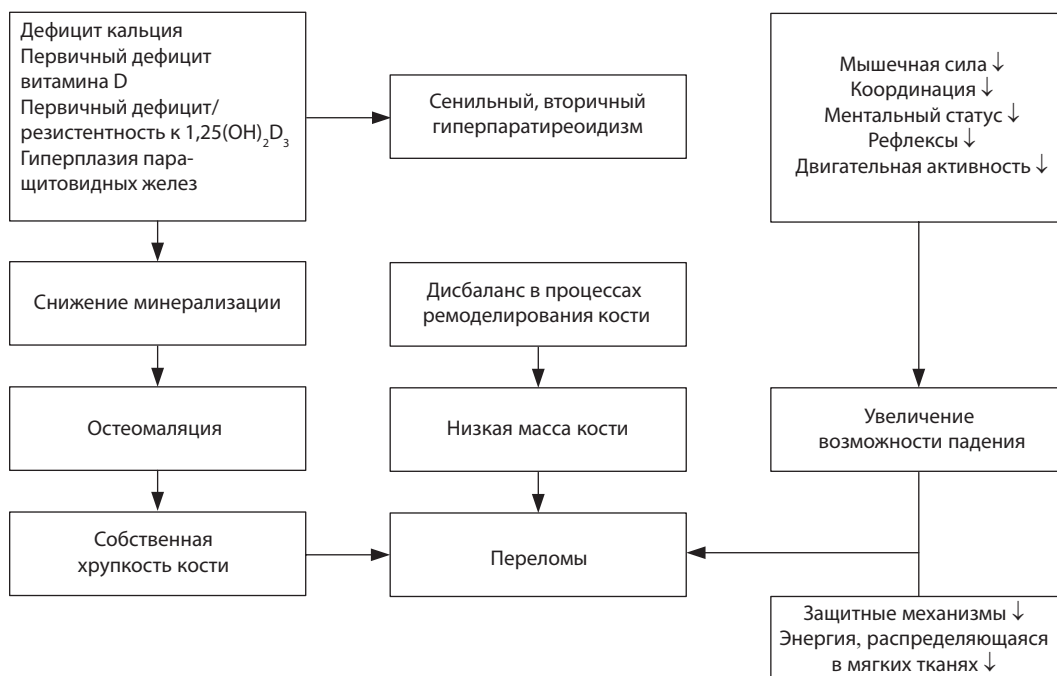


Рис. 4.10. Патогенез сенильного остеопороза

шинга вследствие эндогенной гиперсекреции ГКС надпочечниками.

Развитие стероидного ОП при ятрогенном или эндогенном избытке ГКС связано с нарушением баланса в процессах костного ремоделирования — подавлением костного формирования при одновременной активации костной резорбции (рис. 4.11). ГКС оказывают прямой подавляющий эффект на активность остеобластов, замедляя дифференцировку клеток-предшественников остеобластов за счет воздействия на их ядерные стероидные рецепторы. Кроме того, ГКС усиливают апоптоз остеобластов, что считают основополагающей причиной развития стероидного ОП. Одним из механизмов усиления апоптоза остеобластов и остеоцитов считается ингибирование гена транскрипции ИЛ-11, что в конечном счете приводит к подавлению костного образования. Также ГКС ослабляют синтез коллагена I типа за счет угнетения экспрессии соответствующего гена, уменьшают выработку простагландинов, ИЛ-1 и ИЛ-6, местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование. По данным ряда гистоморфометрических ис-

следований в результате прямого действия ГКС на костное формирование количество обновленной кости в каждом цикле ремоделирования сокращается на 30%.

Механизм, ведущий к усилению костной резорбции в результате воздействия ГКС, остается окончательно не раскрытым. Известно, что ГКС снижают абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция, возрастанию его экскреции с мочой, и вследствие негативного кальциевого баланса развивается вторичный гиперпаратиреозидизм, который активирует процессы резорбции в костной ткани. Хотя, по данным некоторых авторов, у больных, принимающих высокие дозы ГКС, абсорбция кальция и уровень ПТГ в сыворотке крови соответствовали норме.

Кроме того, резорбтивный эффект ГКС объясняется их влиянием на систему регуляторных белков, играющих важную роль в процессе ремоделирования костной ткани (остеопротегерин-RANK-RANKL). Установлено, что ГКС снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают выработку RANKL, что приводит

к стимуляции пролиферации и повышению резорбтивной активности остеокластов.

Третьим фактором активации костной резорбции при приеме ГКС или эндогенной гиперкортизолемии является потенцируемый ГКС дефицит половых гормонов. У мужчин, получающих терапию ГКС, наблюдается дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, обусловленное, вероятно, подавлением секреции гипоталамического ГнРГ, а также прямым эффектом ГКС на продукцию тестостерона в яичках. У женщин, принимающих ГКС, подавляется синтез андростендиона, вырабатываемого в надпочечниках, что приводит к уменьшению выработки экстрагонадального эстрогена и эстрадиола и как следствие к увеличению скорости резорбции кости (рис. 4.11).

Ингаляционные ГКС оказывает меньшее влияние на костный метаболизм, чем системные (пероральные), в силу локальности действия и быстрого метаболизма в печени, хотя имеются данные об увеличении риска развития ОП при длительном применении высоких доз ингаляционных ГКС. Снижение костной массы на фоне длительной терапии ГКС отмечается у мужчин и женщин в любом возрасте, однако

наибольшему риску развития ОП подвержены женщины в постменопаузе, поскольку негативное влияние ГКС на костный метаболизм сочетается у них с активацией костной резорбции на фоне дефицита половых гормонов. При отмене терапии ГКС или достижении ремиссии синдрома эндогенного гиперкортицизма происходит увеличение МПК, что говорит об обратимости стероидного поражения костей.

Классификация. Наиболее распространена классификация ОП по этиологическому и патогенетическому принципу, принятая на заседании Президиума Российской ассоциации по ОП в 1997 г. Согласно приведенной классификации, первичный ОП, на который приходится 80% всех случаев ОП, является самостоятельным заболеванием и диагностируется тогда, когда достоверно не известны заболевания или другие патологические факторы, которые могли бы привести к его возникновению. Вторичный ОП является симптомом других заболеваний (или осложнением их терапии) и в общей структуре заболеваемости ОП занимает около 20%.

А. Первичный ОП

1. Постменопаузальный (I тип).
2. Сенильный (II тип).

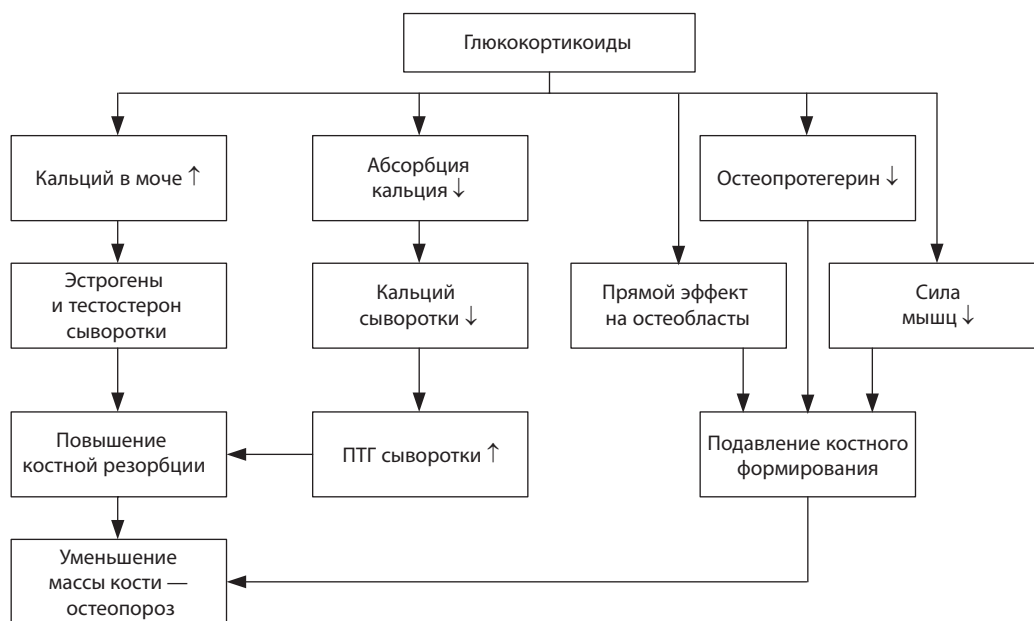


Рис. 4.11. Патогенез стероидного остеопороза

3. Ювенильный.
4. Идиопатический.
 - Б. Вторичный ОП
1. *Заболевания эндокринной системы* — эндогенный гиперкортицизм при синдроме Кушинга, тиреотоксикозе, гипогонадизме, гиперпаратиреозе, сахарном диабете 1-го типа, гипопитуитаризме, полигландулярной эндокринной недостаточности.
2. *Ревматические заболевания* (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит).
3. *Заболевания органов пищеварения* (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени).
4. *Заболевания почек* (ХПН, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони).
5. *Другие заболевания и состояния* (иммобилизация, овариоэктомия, хронические обструктивные заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, нарушения питания, трансплантация органов).
6. *Генетические нарушения* (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса—Данлоса (несовершенный десмогенез), гомоцистинурия, лизинурия).
7. *Медикаментозная терапия* (кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, агонисты ГнРГ, алюминийсодержащие антациды, тиреоидные гормоны).

По морфологическим особенностям выделяют ОП с поражением трабекулярной, кортикальной костной ткани или смешанный вариант, в зависимости от скорости процессов костного ремоделирования — ОП с высоким, нормальным или низким костным обменом.

Остеопения — термин, употребляемый для обозначения снижения плотности рентгенологической тени (при стандартной рентгенографии костей) или снижения массы кости, определяемой методами количественной костной денситометрии, на 1–2,5 стандартных отклонения от нормативных показателей пика костной массы. Термин «остеопения» («остеопенический синдром») употребляется также и в случаях, когда установлены снижение плотности костей и даже наличие патологических переломов, но еще не проведена дифференци-

альная диагностика с другими видами метаболических остеопатий.

Клинические картина. Клиническая картина ОП связана с переломами, возникающими при минимальной травме или даже без таковой, характерными из которых для данного заболевания традиционно считаются компрессионные переломы тел позвонков, перелом лучевой кости в типичном месте (перелом Коллиса) и перелом проксимального отдела бедра, прежде всего шейки бедра. Однако вследствие генерализованного снижения костной массы во всем скелете при ОП могут встречаться и другие типы переломов, например дистальной трети бедра, ребер, плечевой кости, пальцев, костей таза и др.

Значительная часть остеопоротических переломов имеет неосложненное течение и заканчивается полным выздоровлением больного. Однако во многих случаях переломы становятся причиной болей, костных деформаций, ограничения объема движений, потребности в постоянном медицинском уходе, психологических и других проблем, приводящих к значительному снижению качества жизни женщины, а иногда — смерти. Тяжелые остеопоротические переломы тел позвонков обнаруживаются приблизительно у 10% пожилых женщин, и еще 50% имеют умеренно выраженные компрессионные деформации позвонков. Около 24% больных, имеющих один или несколько компрессионных переломов, страдают от постоянных болей в спине, у значительной части больных с компрессионными переломами позвонков за счет постоянных болей, ограничения физической активности и эмоциональных проблем, связанных с изменением внешности («вдовий горб», уменьшение роста), значительно снижено качество жизни.

Тяжелые формы ОП нередко сопровождаются психоэмоциональными осложнениями, самым частым из которых является депрессия как следствие постоянных болей, обездвиженности и связанного с этим изменением привычного стиля жизни. По данным D.J. Cook (1996), у 82% женщин с компрессионными переломами наблюдается страх падения, у 74% — страх новых переломов, у 66% — снижение настроения, а у 53% — озлобленность.

Для ОП характерна достаточно высокая летальность, связанная в первую очередь с переломом шейки бедра — от 5 до 20% больных погибают в течение первого года после перенесенного перелома. Хотя сам по себе перелом шейки бедра сокращает ожидаемую продолжительность жизни на 12–20%, в большинстве случаев смерть наступает из-за присоединяющихся сопутствующих заболеваний.

Особенностью стероидного ОП является преимущественное поражение костей с трабекулярным типом строения, а именно — тел позвонков, ребер, костей таза. Типичными для стероидного ОП считаются переломы позвонков, головки бедренной кости, ребер, дистального отдела лучевой и проксимального отдела плечевой кости. Возникающие компрессионные деформации тел позвонков могут приводить к боли, снижению двигательной активности и изменению психологического состояния пациента. Кроме того, установлено, что каждый перелом грудного позвонка снижает жизненную емкость легких на 9%, поэтому у больных бронхиальной астмой, принимающих системные ГКС, при возникновении позвоночных деформаций могут значительно усугубляться вентиляционные нарушения.

Основной целью диагностики ОП является определение степени риска переломов у больного и решение вопроса о необходимости назначения терапии для их предотвращения. Комплексный подход к диагностике ОП включает в себя следующие диагностические этапы: 1) оценка жалоб больного, факторов риска и клинических симптомов ОП; 2) оценка уровня МПК; 3) верификация остеопоротических переломов; 4) биохимическая оценка активности костного метаболизма и состояния кальций-фосфорного обмена; 5) дифференциальная диагностика ОП.

Решение вопроса о необходимости оценки уровня МПК и проведения других диагностических исследований должно приниматься на основании оценки факторов риска ОП.

Оценка уровня МПК. Прочность костей определяется сочетанием двух основных характеристик: плотности и качества костей. При отсутствии распространенных методов оценки

качества костной ткани диагноз ОП ставится на основании оценки МПК, определяемой с помощью костной денситометрии. Для этого было рекомендовано использовать единый универсальный диагностический показатель для всех методик денситометрии — так называемый Т-критерий, который характеризуется как отношение фактической костной массы обследуемого к пиковой костной массе молодых здоровых людей того же пола, рассчитываемое в процентах и стандартных отклонениях. Снижение Т-критерия в позвоночнике, проксимальном отделе бедра или предплечье более чем на 2,5 SD было предложено классифицировать как ОП, значения Т-критерия от $-1,1$ до $-2,5$ SD включительно — как остеопению, $-1,0$ SD и выше — как норму.

Костная денситометрия может быть проведена с помощью следующих методик: моно- или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), фотонной, радиографической абсорбциометрии или костной ультрасонометрии. Все перечисленные методы денситометрии неинвазивны и безопасны для пациента, однако существенно различаются по диагностической информативности, точности, скорости и стоимости исследования. С точки зрения клинической значимости, первостепенное значение в диагностике ОП имеет оценка риска перелома шейки бедра и позвонков. При невозможности обследования поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей необходимо использовать данные МПК предплечья. Быстро и качественно исследовать МПК в этих отделах скелета позволяют только ДРА и количественная КТ. Остальные денситометрические методики приспособлены для исследования периферических костных отделов и поэтому могут быть использованы только для скрининга.

В настоящее время во всем мире отдается предпочтение методу ДРА по причине высокой точности, быстроты и относительно невысокой стоимости обследования, минимальной лучевой нагрузки на пациента и возможности исследовать практически любую область скелета. Количественная КТ позволяет оценить не только МПК любого отдела скелета в целом,

но и изолированно плотность губчатого или кортикального вещества, однако точность этого метода намного ниже. Другими недостатками количественной КТ являются высокая стоимость исследования и достаточно большая лучевая нагрузка, что не позволяет использовать ее для диагностики ОП достаточно широко.

ДРА должна быть проведена всем лицам, имеющим высокий риск развития ОП, к которым в первую очередь относятся:

- 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 в анамнезе;
- взрослые с заболеванием или состоянием, ассоциирующимся с низкой костной массой или костными потерями;
- взрослые, принимающие препараты, ассоциирующиеся с низкой костной массой или костными потерями;
- любой человек, рассматривающий вопрос о фармакологической терапии ОП;
- любой человек, получающий терапию по поводу ОП, для мониторинга эффекта лечения;
- любой человек, планирующий терапию, которая может привести к костным потерям.

В нашей стране также распространены костные ультрасонометры, работающие на основе ультразвука и имеющие ряд особенностей, обусловленных физической сущностью метода. Эти аппараты выполняют измерения на костях периферического скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, передняя поверхность большеберцовой кости и пяточная кость), где представлена в основном компактная костная ткань (за исключением пяточной кости), в то время как в большинстве случаев ОП в первую очередь страдают участки с губчатой костной структурой. Точность, воспроизводимость и чувствительность костной ультрасонометрии значительно ниже, чем у ДРА. В связи с этим основная область применения костной ультрасонометрии в настоящее время — это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательным последующим обследованием на рентгеновском

денситометре. Результаты костной ультрасонометрии не могут служить основанием для назначения лечения ОП или для контроля его эффективности.

Визуальная оценка рентгенограмм скелета должна быть обязательным звеном комплексного обследования для подтверждения диагноза ОП. Снижение костной массы в периферическом скелете на рентгеновских снимках наиболее выражено в концевых отделах трубчатых костей из-за преобладания в них трабекулярной кости. При активной эндостальной резорбции происходит расширение костного канала и появление такого объективного симптома, как истончение и повышение контрастности кортикального слоя.

В позвонках начальные стадии ОП проявляются увеличением рентгенопрозрачности и характерной продольной исчерченностью тел позвонков, повышением контрастности контура позвонков и появлением так называемого «феномена рамки». Однако стандартная рентгенография дает возможность достоверно диагностировать ОП в позвоночнике только на стадии компрессии тел позвонков, когда снижение костной массы составляет более 25–30%. Остеопоротические деформации позвонков имеют характерную двояко-вогнутую форму (так называемые «рыбьи позвонки»), форму по типу передней клиновидной деформации или форму с равномерным уменьшением высоты позвонка. Поскольку наиболее часто компрессионные переломы выявляются в грудном и поясничном отделах, для диагностики ОП позвоночника проводится боковая рентгенограмма этих отделов позвоночника. Позвоночные переломы могут быть также выявлены с помощью КТ и МРТ.

Классическая рентгенография в отличие от денситометрии не дает возможности количественно оценить плотность костной ткани и в связи с этим обладает более слабой информативностью для определения риска переломов на ранних стадиях заболевания. Однако рентгеновский метод позволяет выявить осложнения ОП — переломы, т.е. оценить тяжесть заболевания и риск повторных переломов. Кроме того, без стандартной рентгенографии невоз-

можно провести дифференциальный диагноз ОП с другими патологическими состояниями, сопровождающимися остеопеническим синдромом, но требующими специфического лечения — остеомалацией, метастазами в скелет, остеомиелитом, миеломной болезнью, гиперпаратиреоидной остеодистрофией и др.

Проведение рентгенографии позвоночника показано:

- при значительном усилении грудного кифоза;
- снижении роста более чем на 2,5 см;
- болях в спине.

При выявлении остеопоротических переломов позвонков на рентгенограммах позвоночника денситометрию проводить не обязательно, поскольку пациент с переломами позвонков должен рассматриваться как кандидат на лечение независимо от показателей костной плотности. При наличии на рентгенограммах только остеопенического синдрома или «выраженного ОП» без уменьшения высоты тел позвонков необходимо денситометрическое исследование, поскольку рентгенография костей не может использоваться для диагностики первичного ОП, если не выявляются типичные для ОП деформации тел позвонков.

Биохимическое исследование показателей костного обмена при ОП используется только как дополнительный метод для проведения дифференциального диагноза ОП от других

заболеваний, сопровождающихся остеопеническим синдромом (табл. 4.11), оценки состояния кальций-фосфорного гомеостаза и интенсивности костного ремоделирования, что в конечном счете обеспечивает адекватный выбор метода лечения и прогноз его эффективности.

Основными биохимическими показателями, доступными для общеклинической практики и исследуемыми при ОП, являются уровни кальция и неорганического фосфора, общей щелочной фосфатазы (маркер интенсивности костеобразования) в плазме крови, а также экскреции кальция в утренней порции мочи по отношению к экскреции креатинина (косвенная характеристика скорости костной резорбции). Кроме того, в последнее время большое внимание уделяется исследованию специфических биохимических маркеров костного метаболизма. Наиболее информативными маркерами костного формирования являются костноспецифическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, С- и N-пропептиды коллагена I типа в сыворотке крови, маркерами резорбции — гидроксипролин, пиридинолин и деоксипиридинолин в моче, С- и N-телопептиды коллагена I типа в моче и сыворотке.

Суммируя клинические данные, полученные за последнее десятилетие, можно сказать, что специфические биохимические показатели костного метаболизма достаточно точно характеризуют скорость потери костной массы. По-

Таблица 4.11

Дифференциальная диагностика метаболических остеопатий на основе биохимических исследований

Показатель	ОП	Остеомалация	Гиперпаратиреоз	Почечная остеодистрофия	Миеломная болезнь	Костные метастазы
Кальций в крови	Н	Н	↑↑	↓ или Н	Н или ↑	Н или ↑
Фосфор в крови	Н	↓	↓↓	↑ или Н	Н или ↑	Н
Щелочная фосфатаза крови	Н	↑↑	↑↑	↑ или Н	Н или ↑	Н
Оксипролин в моче	Н	↑	↑↑	↑	↑	Н
ПТГ	Н	↑↑	↑↑↑	↑	Н	Н
1,25(ОН) ₂ D ₃	Н	↓	Н или ↑	↓	Н	Н
М-протеин крови	—	—	—	—	+	—
Белок Бенс-Джонса в моче	—	—	—	—	+	—

Примечания: Н — норма, ↑ — повышен, ↓ — понижен, (–) — отсутствует (отрицателен), (+) — присутствует (положителен).

вышение уровня костных маркеров значительно увеличивает риск перелома у больного ОП. К тому же высокая активность костного ремоделирования у лиц старше 75 лет (а возможно и в более молодом возрасте) уже сама по себе может быть фактором высокого риска переломов, независимо от уровня МПК. Имеются убедительные данные, что динамика костных маркеров позволяет оценить эффективность проводимой терапии задолго до мониторинга денситометрии (изменения маркеров резорбции наблюдаются уже через 4–6 нед., костного формирования — через 12–16 нед. после начала лечения).

Хотя пока нет оснований рассматривать биохимическое исследование показателей костного обмена как самостоятельную диагностическую методику для ОП, сочетание биохимического исследования с костной денситометрией значительно повышает информативность последней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз ОП устанавливают на основании оценки жалоб больного, факторов риска, клинических симптомов, оценки уровня МПК, верификации остеопоротических переломов, биохимической оценки активности костного метаболизма и состояния кальция-фосфорного обмена. Дифференциальный диагноз проводят прежде всего между первичным и вторичными формами ОП, поскольку тактика лечения может значительно отличаться. Кроме того, ОП следует дифференцировать от костной формы первичного гиперпаратиреоза, остеомалации, почечной остеодистрофии, костной болезни Педжета, миеломной болезни, онкологического поражения костной ткани (метастазы в кости или первичная опухоль), травматического и инфекционного поражения костей (алгоритмы дифференциальной диагностики ОП и метаболических остеопатий представлены в табл. 4.11, см. выше). Также необходимо различать системный и локальный ОП, развивающийся местно в области травмы, остеомиелита, артроза, артрита и т.д.

Лечение. Лечение ОП направлено на снижение риска возникновения переломов костей, увеличение МПК и нормализацию нарушений

костного обмена. Кроме того, важной целью медикаментозной терапии является уменьшение болевого синдрома в костях, прежде всего в позвоночнике, расширение двигательной активности и улучшение качества жизни пациентов.

Первостепенную роль в терапии ОП играет *этиологическое лечение*, целью которого является устранение наиболее значимых факторов риска, в частности, лечение основного заболевания или снижение дозы (либо отмена) «ятрогенных» в отношении ОП препаратов, если речь идет о лечении вторичного ОП. Применение *патогенетических препаратов* направлено на подавление повышенной костной резорбции, или на стимуляцию костеобразования, или на нормализацию обоих процессов костного ремоделирования. И наконец, *симптоматическая терапия* включает в себя применение диеты, сбалансированной по кальцию, фосфору и белку, дозированные физические нагрузки, лечебную физкультуру, физиотерапевтические методы, ортопедическое лечение и обезболивающие средства.

В настоящее время главным критерием эффективности патогенетической терапии ОП является снижение частоты новых переломов костей, которое доказывается при 3–5-летнем наблюдении. Поэтому основными задачами лечения ОП считаются нормализация процесса костного ремоделирования, в первую очередь подавление увеличенной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что способствует увеличению МПК, улучшению качества кости и снижению частоты новых переломов.

Для лечения ОП и предупреждения возникновения новых переломов используется широкий арсенал современных лекарственных средств.

По единодушному мнению специалистов, вопрос о назначении специфической терапии при ОП нельзя решать без предварительного исследования костного метаболизма.

Патогенетическая терапия включает препараты, замедляющие костную резорбцию: бисфосфонаты, кальцитонины, эстроген-гестагенная терапия, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, соли кальция; медикаменты, пре-

имущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, гормон роста), препарат двойного действия на процессы костного ремоделирования (стронция ранелат) и средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань, — витамин D и его активные метаболиты. Ниже дана характеристика групп препаратов, применяемых для лечения системного ОП в России.

Бисфосфонаты. Бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат) рассматриваются в настоящее время как терапия первой линии в лечении ОП. Эффективность бисфосфонатов при ОП обусловлена их способностью образовывать прочную (практически необратимую) физико-химическую связь с костным гидроксипатитом на резорбтивной поверхности и замедлять скорость резорбции кости за счет нарушения внутриклеточного метаболизма и функциональной активности остеокластов и ускорения их апоптоза. Бисфосфонаты считаются самыми мощными ингибиторами костной резорбции и удовлетворяют всем современным критериям эффективности антиостеопоротической терапии. Кроме того, высокая аффинность к гидроксипатиту при низкой степени резорбции позволяет использовать удобные схемы дозирования (прием препарата 1 раз в неделю, в месяц, в 3 мес. и даже 1 раз в год), что позволяет решить проблему приверженности терапии при ОП.

Наиболее изученным из применяемых в клинической практике эффективных бисфосфонатов является алендронат, который продемонстрировал высокую эффективность при постменопаузальном, стероидном и мужском ОП. У женщин, страдающих системным ОП в периоде постменопаузы, терапия алендронатом в дозировке 10 мг 1 раз в день в течение 3 лет повышает МПК в позвоночнике и бедренной кости на 5,4–13,7%, а также снижает риск переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51–56%), предплечье (на 48%). При назначении алендроната в дозировке 70 мг 1 раз в неделю прирост МПК достигает 7,4% в позвоночнике и 4,3% в бедре. В исследовании мужчин с первичным ОП прирост МПК при лечении алендронатом

в позвоночнике составляет 8,8%, а в шейке бедра 4,2% за 3 года. При глюкокортикоидном ОП алендронат повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, а также достоверно снижает риск переломов позвонков. В России применяются таблетированные формы алендроната: 70 мг 1 раз в неделю. Кроме того, имеется комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D₃ 2800 МЕ для назначения 1 раз в неделю.

Клинические испытания пероральной формы ибандроната показали, что у женщин с постменопаузальным ОП препарат снижает риск переломов позвоночника на 62%, периферических переломов (при условии их высокого риска) — на 60–69%. Повышение МПК наиболее выражено в позвоночнике и в среднем составляет около 7% за 3 года. Ибандронат применяется перорально в дозировке 150 мг 1 раз в месяц для лечения постменопаузального ОП.

Золедронат назначается в дозировке 5 мг в виде внутривенной капельной инфузии 1 раз в год. Показанием для назначения является лечение постменопаузального ОП и костной болезни Педжета. Золедронат имеет самое сильное сродство к костному гидроксипатиту и считается самым мощным бисфосфонатом по антирезорбтивной активности из применяемых в практике лечения ОП. Несмотря на крайне редкий режим дозирования, резорбция костной ткани стойко подавляется на 60–70% в течение всего года. При постменопаузальном ОП за 3 года терапии было показано снижение риска позвоночных переломов на 70%, при множественных переломах позвоночника — на 89%, клинически проявляющихся переломах позвоночника — на 79%, переломах шейки бедра — на 41%. Прирост МПК составляет в среднем за 3 года лечения 6,7% в позвоночнике и 6% в бедренной кости.

Общими противопоказаниями для терапии бисфосфонатами являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, клиренс креатинина менее 30 мл/мин. Пероральные бисфосфонаты не рекомендуются при заболеваниях, сопровождающихся сужением пищевода (ахалазия, стриктура и др.) и острой патологии верхних отделов ЖКТ (обострение язвенной

болезни, гастрита и др.). Бисфосфонаты не назначаются детям и женщинам репродуктивного возраста. Пероральные бисфосфонаты следует принимать за 30–60 мин до еды или 2 ч спустя после завтрака, запивая полным стаканом простой воды, а также сохранять вертикальное положение тела в течение часа после приема для лучшего прохождения таблетки через пищевод.

Стронция ранелат — препарат для лечения ОП с двойным механизмом действия на метаболизм костной ткани: подавлением резорбции костной ткани при одновременной стимуляции процесса костеобразования. Угнетение резорбции кости происходит путем подавления дифференцировки предшественников остеокластов в зрелые остеокласты за счет влияния на систему RANK–RANK L–остеопрогерин. Активация процесса костеобразования осуществляется прежде всего путем стимуляции стронция ранелатом дифференцировки преостеобластов в зрелые остеобласты через влияние на кальцийчувствительные рецепторы преостеобластов, что приводит к увеличению популяции остеобластов и синтеза коллагена типа I — белковой матрицы костной ткани. Кроме того, имеются данные, что стронция ранелат повышает дифференцировку остеоцитов из остеобластов и увеличивает продолжительности их жизни, а также увеличивает толщину участков минерализации в новой костной ткани.

У женщин в постменопаузе, страдающих ОП, применение стронция ранелата в дозировке 2 г/сут способствует снижению риска возникновения новых переломов позвоночника на 49% через год лечения и на 41% через 3 года, риска переломов позвоночника, сопровождающихся выраженными болями и физическими ограничениями, на 52 и 38% соответственно. Имеются данные о позитивном влиянии стронция ранелата на риск периферических переломов, в частности шейки бедра. Ежегодный прирост МПК составляет в среднем 4% в позвоночнике и 2% в бедренной кости.

Стронция ранелат показан для лечения постменопаузального ОП в целях снижения риска переломов как позвоночной, так и периферической локализации. Препарат выпускается в виде саше и применяется в стандартной

дозировке 2 г 1 раз в день (на ночь через 2–3 ч после ужина). У людей пожилого возраста и больных со сниженной функцией почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) титрации дозы не требуется. Абсолютным противопоказанием является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Стронция ранелат не рекомендуется детям, подросткам, женщинам репродуктивного возраста и больным с выраженным снижением фильтрационной способности почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) из-за отсутствия клинического опыта применения препарата у этих категорий пациентов. Кроме того, с осторожностью проводится назначение больным с ИБС, АГ, а также пожилым пациентам с повышенным риском развития венозных тромбоэмболий.

Стронция ранелат характеризуется хорошим профилем переносимости. Наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота, диарея, головная боль, аллергические реакции.

Кальцитонин — полипептидный гормон, который реализует свое гипокальциемическое действие путем угнетения дифференцировки и активности остеокластов и замедления костной резорбции, т.е. действует как антирезорбтивный агент. Наиболее распространенной химической формой кальцитонина, используемой в практике лечения ОП, является кальцитонин лосося, поскольку обладает в 20–40 раз более мощной биологической активностью и в 10 раз большей продолжительностью действия в сравнении с человеческим.

По данным метаанализа 14 наиболее крупных исследований эффективности кальцитонина лосося, препарат достоверно снижает риск переломов костей в среднем на 57%, в том числе переломов позвонков — на 55% и внепозвоночных переломов — на 66%. Применение 200 МЕ назального аэрозоля кальцитонина лосося у женщин, страдающих постменопаузальным ОП и имеющих как минимум один компрессионный перелом, позволяет снизить частоту переломов позвонков в целом на 33%, частоту таковых среди женщин с множественными позвоночными переломами на момент начала лечения — на 36%. При применении кальцито-

нина лосося наблюдается замедление активности костной резорбции, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня биохимических маркеров резорбции на 5–20% в сравнении с плацебо. Препарат также предотвращает снижение МПК при постменопаузальном ОП, увеличивая минеральную насыщенность позвоночника и проксимального отдела бедренной кости до 8% в сравнении с плацебо. Получены данные о позитивном влиянии 200 МЕ назального аэрозоля кальцитонина лосося на прочность и другие качественные характеристики трабекулярной костной ткани в различных областях скелета у больных постменопаузальным ОП.

Кальцитонин лосося эффективен для лечения и других форм ОП. В частности, у мужчин с ОП лечение назальным спреем кальцитонина лосося замедляет скорость костной резорбции и повышает МПК позвоночника. При применении препарата для профилактики стероидного ОП наблюдается замедление потери костной массы, а при установленном стероидном ОП или при длительной кортикостероидной терапии отмечается достоверное повышение МПК. Назначение 200 МЕ назального аэрозоля кальцитонина лосося по интермиттирующей схеме, часто применяемой в России, также приводит к замедлению костной резорбции и способствует достоверному приросту МПК в позвоночнике и бедре у больных с постменопаузальным и стероидным ОП.

Препараты кальцитонина вызывают выраженный анальгетический эффект, обусловленный способностью гормона взаимодействовать с различными группами рецепторов центральной нервной системы, в том числе болевыми, влиять на холинергическую и серотонинергическую системы головного мозга, повышать уровень β -эндорфинов в плазме крови и ингибировать синтез гуморальных факторов воспаления. Интенсивность болей в спине при применении кальцитонина лосося у больных с острым болевым синдромом на фоне компрессионных переломов тел позвонков достоверно снижается в течение уже первых трех дней лечения, через 7–10 дней пациенты отмечают значительное улучшение самочувствия и затем достигнутый

эффект сохраняется на протяжении всего периода терапии. Выраженный анальгетический эффект препарата позволяет рано активизировать больных со свежими компрессионными переломами тел позвонков (в течение 1 нед. или менее после начала лечения) и значительно улучшает качество жизни пациентов с ОП.

Кальцитонин лосося применяется в виде назального аэрозоля в дозе 200 МЕ или парентеральной формы для подкожных и внутримышечных инъекции 100 МЕ/мл. Кальцитонин является препаратом первой линии у больных, имеющих острый или хронический болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при тяжелом ОП. Кроме того, назальный спрей кальцитонина может использоваться и как препарат второй линии при лечении постменопаузального ОП (при невозможности применения бисфосфонатов или стронция ранелата), для предотвращения потери костной массы у больных, получающих кортикостероидную терапию, для лечения ОП у мужчин и у женщин в пременопаузе (кроме периода беременности и лактации). Лечение кальцитонином рекомендуется в дозах 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ внутримышечно через день в непрерывном или прерывистом режиме (лечение — 3 мес., перерыв — 2–3 мес.). Назначение кальцитонина целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D₃ (400–800 МЕ/сут) или альфа-кальцидолом.

Основными противопоказаниями к назначению кальцитонина лосося являются повышенная чувствительность к компонентам препарата и гипокальциемия. Назальный аэрозоль хорошо переносится, практически не вызывая побочных эффектов. При назначении парентеральной формы возможны диспепсические расстройства, головокружения, приливы жара и покраснение лица.

Следует заметить, что не доказано снижение риска переломов на фоне лечения кальцитонином лосося. В связи с этим он в настоящее время исключен из списка препаратов для профилактики риска переломов.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Эффективность эстрогенов в лечении

ОП обусловлена подавлением резорбции костной ткани. Доказано, что эстрогены повышают продукцию кальцитонина, улучшающего минерализацию костной ткани, потенцируют синтез кальцитриола в почках и улучшают его рецепцию, за счет чего повышается всасывание кальция в кишечнике и, наконец, ослабляют катаболическое действие тироксина на костную ткань.

У женщин с интактной маткой для нивелирования пролиферативного эффекта в отношении эндометрия эстрогены применяются в сочетании с прогестагенами (в редких случаях — с андрогенами) в циклическом или непрерывном режиме. Монотерапия эстрогенами используется только у пациенток после гистерэктомии.

Применение ЗГТ увеличивает костную массу у 95% женщин в постменопаузе, повышая МПК в позвоночнике на 2–6%, а в шейке бедра — до 3% в год. Столь же эффективно препараты ЗГТ предотвращают развитие ОП и у женщин в постменопаузе, постоянно принимающих глюкокортикостероиды. Продemonстрировано снижение риска переломов на фоне применения ЗГТ. В исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (ВОЗ) ЗГТ в течение 3 лет способствовала снижению риска переломов бедра и позвоночника на 34%, а общей частоты переломов — на 24%. В крупном метаанализе, включившем в себя 57 рандомизированных исследований эффективности ЗГТ за более чем 30-летний период, выявлено снижение риска переломов позвонков в среднем на 34% и непозвоночных переломов — на 13% при 5-летнем лечении. Помимо позитивного влияния на костный метаболизм, ЗГТ обладает рядом системных эффектов, уменьшая выраженность климактерических нарушений и атрофических изменений мочеполовой системы, возникающих вследствие эстрогенной недостаточности.

В настоящее время для ЗГТ используются только натуральные эстрогены и их аналоги. Оптимальными дозами для профилактики и лечения ОП являются 1–2 мг/сут эстрадиола валерата, 17 β -эстрадиола или 0,3–0,625 мг конъюгированных эстрогенов. У женщин старших возрастных групп предпочтительным является

назначение низких доз эстрогенов (1 мг/сут или эквивалент), которые также продемонстрировали хорошую эффективность в профилактике постменопаузального ОП. Форма применения эстрогенов принципиального значения для скелета не имеет. По данным большинства исследований, не выявлено существенного значения типа прогестагена для динамики МПК, хотя имеются данные о предпочтительном использовании производных С19-норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костный метаболизм.

ЗГТ может применяться для профилактики и лечения различных типов ОП, но только у женщин в периоде климактерия или с доказанным гипогонадизмом. В связи с возможными различными осложнениями (такими как тромбоз эмболии, повышение частоты рака молочных желез и пр.) в настоящее время ЗГТ применяется для профилактики и лечения ОП только как терапия третьей линии. Назначение ЗГТ должно рекомендоваться строго индивидуально с обязательной оценкой соотношения польза/риск в каждом конкретном случае. Основную категорию для назначения ЗГТ должны составлять пациентки с острыми климактерическими симптомами и гипогонадизмом.

Перед назначением ЗГТ необходимо провести следующие обследования:

- изучение гинекологического анамнеза с учетом противопоказаний;
- гинекологический осмотр;
- онкоцитологию мазков по Паниковскому;
- УЗИ малого таза влагалищным датчиком;
- маммографию;
- оценку уровня артериального давления, массы тела, уровня холестерина крови.

У женщин, получающих ЗГТ, необходимо ежемесячно контролировать артериальное давление и ежегодно проводить УЗИ малого таза и маммографию. Основными *противопоказаниями к назначению ЗГТ* являются опухоли матки и молочных желез, маточные кровотечения неясного генеза, острый тромбоз флебит или острая тромбоз эмболическая болезнь, тромбоз эмболические расстройства, связанные с приемом эстрогенов в анамнезе, недостаточность функции почек и печени, тяжелая форма сахар-

ного диабета, меланома, менингиома. Требуется осторожность при назначении ЗГТ пациенткам с заболеваниями, на течении которых может отразиться задержка жидкости (астма, мигрень, эпилепсия), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме малых размеров, тромбозе, желчнокаменной болезни.

Фториды. Соли фтора относятся к группе препаратов, стимулирующих процесс костеобразования за счет активации пролиферации и дифференцировки остеобластов. Результаты исследований показывают, что терапия солями фтора повышает МПК позвоночника на 8,1% через 2 года лечения и на 16,1% — через 4 года по сравнению с контролем, однако значимого положительного эффекта терапии фторидами в профилактике переломов при постменопаузальном и других типах ОП не получено. Эффективность терапии препаратами фтора зависит от применяемой дозировки. Натрия фторид в дозе 75 мг/сут (30 мг элементарного фтора в сутки) не влияет на статистику переломов позвоночника и поэтому считается неэффективным для терапии ОП. Применение фтористых препаратов в дозе 20 мг элементарного фтора в сутки снижает риск позвоночных переломов и поэтому теоретически может применяться как терапия второго выбора у больных ОП.

Вероятность возникновения осложнений при лечении солями фтора зависит от применяемой дозировки и фармакологической формы препарата. Наиболее распространены побочные реакции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии и тошнота) и костно-мышечной системы (боли в нижних конечностях и поднадкостничные, так называемые стресс-переломы). Наибольшей токсичностью характеризовался простой натрия фторид и монофторфосфат — оба препарата вызывают как гастроинтестинальные, так и скелетные осложнения. Частота побочных реакций, особенно со стороны ЖКТ, значительно снижается при применении низких доз фторидов (20 мг элементарного фтора в сутки), особенно натрия фторида, и медленного высвобождения.

Учитывая низкое соотношение польза/риск и наличие современных эффективных антирезорбтивных препаратов, в настоящее время

фториды редко применяются для лечения ОП. Соли фтора теоретически могут использоваться для лечения постменопаузального, стероидного и мужского ОП исключительно в низких дозах (20 мг F⁺/сут) в качестве третьей линии терапии.

Соли кальция. Оптимальное количество кальция, которое человек должен ежедневно получать с продуктами питания, значительно варьирует и зависит от многих факторов, в первую очередь от возраста. Наибольшая потребность в кальции наблюдается у подростков в период активного роста скелета и формирования пиковой костной массы, у мужчин и женщин старше 50 лет в связи со снижением интестинальной абсорбции и увеличением почечной экскреции кальция, а также у беременных и лактирующих женщин (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Потребность в кальции в различные периоды жизни человека

Группа	Возраст	Рекомендуемое потребление Ca ²⁺ , мг/сут
Новорожденные	0–6 мес.	210
	7–12 мес.	270
Дети	1–3 года	500
	4–8 лет	800
Подростки	9–18 лет	1300
Взрослые мужчины	19–50 лет	1000
	> 50 лет	1200
Взрослые женщины	19–50 лет	1000
	> 50 лет	1500
Беременные и кормящие женщины		1000–1500

Всасывание кальция в тонком кишечнике замедляют кортикостероиды, поэтому у больных, находящихся на постоянной терапии пероральными глюкокортикостероидами, доза препаратов кальция может быть увеличена до 2000 мг/сут, если это необходимо.

Данные о роли монотерапии препаратами кальция в профилактике ОП весьма противоречивы. Длительный прием кальция уменьшает скорость потери костной ткани в различных участках скелета и даже, по некоторым данным, может снижать риск возникновения переломов костей. Однако метаанализ 59 печатных

работ, проведенный В. Shea и соавт. (2000), показал, что позитивный эффект на костную массу соли кальция оказывают только при их применении в высоких, сверхфизиологических дозах — 2–3 г/сут, а убедительных данных о положительном влиянии монотерапии кальцием на частоту переломов обнаружено не было.

Таким образом, несмотря на то что кальций обладает определенным антирезорбтивным потенциалом и в больших дозах оказывает достоверный, хотя и очень слабый эффект на уровень костной массы, согласно современным представлениям применение солей кальция в качестве монотерапии для лечения ОП малоэффективно. В то же время без назначения препаратов кальция полноценная профилактика ОП практически невозможна.

С профилактической целью прием препаратов кальция показан при его недостаточном (ниже физиологической возрастной нормы) потреблении с продуктами питания, особенно в периоды жизни, характеризующиеся высокой потребностью организма в кальции, — 1200–1500 мг/сут (см. табл. 4.12). Назначение солей кальция показано также при лечении установленного ОП. Большинство антирезорбтивных препаратов (бисфосфонаты, кальцитонины) оказывают гипокальциемический эффект, поэтому терапия ими должна проводиться только на фоне приема добавок кальция из расчета 1000 мг элементарного кальция в сутки. Кроме того, назначение солей кальция обязательно при лечении больного бисфосфонатами или фторидами для предотвращения возможных нарушений минерализации костной ткани и развития локальной или диффузной остеопороза.

Содержание в диете более 1000 мг кальция в сутки уменьшает риск камнеобразования в почках у молодых женщин, женщин в постменопаузе, мужчин до 60 лет и, наоборот, низкое потребление пищевого кальция (менее 700 мг/сут) является фактором риска развития камней в почках. В то же время следует помнить, что лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция необходимо проводить с осторожностью.

Среди различных солей кальция рекомендуются препараты, содержащие карбонат, ци-

трат или трифосфат кальция. Прием кальция глюконата в качестве донатора кальция нецелесообразен. Для лучшей усвояемости и эффективности соли кальция должны сочетаться с приемом витамина D₃. Наиболее целесообразно и экономично использовать комплексные препараты кальция и витамина D.

Витамин D. Витамин D — жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D₂ (эргокальциферол) — поступает в организм человека путем абсорбции в двенадцатиперстной и тонкой кишке из пищевых продуктов (в основном из жирной рыбы), витамин D₃ (холекальциферол) — образуется в коже из 7-дегидроксихолестерола под воздействием ультрафиолетового облучения. Основными биологическими и клиническими эффектами витамина D, определяющими целесообразность его использования для профилактики и лечения ОП, являются:

- усиление абсорбции кальция в ЖКТ, что способствует замедлению костной резорбции за счет подавления гиперпродукции ПТГ;
- стимуляция костного ремоделирования и синтеза костного матрикса путем прямого воздействия на рецепторы остеобластов, повышения их дифференцировки и функциональной активности;
- улучшение качества кости за счет подавления перфорации трабекулярных пластинок, усиления репарации костей, повышения синтеза костного матрикса и местных ростовых факторов;
- снижение риска падений вследствие повышения мышечной силы, увеличения подвижности суставов и улучшения нервно-мышечной проводимости.

Назначение препаратов витамина D — важная составляющая профилактики ОП и переломов костей у пожилых людей. Ежедневное добавление к диете пожилых людей 10 мкг витамина D₃ снижает частоту перелома шейки бедра на 42%, а риск периферических переломов в целом — на 30%. Терапия витамином D₃ в комбинации с препаратами кальция уменьшает риск перелома шейки бедра в среднем на 25%, а переломов позвонков и дистального от-

дела предплечья — на 15%. Этот эффект может быть потерян при прекращении приема кальция и витамина D.

Нет доказательств того, что люди до 65 лет, ведущие активный образ жизни нуждаются в дополнительном приеме витамина D, однако пациенты старше этого возраста должны получать минимум 400 МЕ витамина D в день. Как правило, это достигается дополнительным назначением препаратов витамина D.

Препараты витамина D (в качестве монотерапии или в комбинации с солями кальция) в суточной дозе 400 МЕ рекомендуются всем пожилым людям старше 65 лет как эффективный и наиболее дешевый метод профилактики переломов. В тех случаях, когда имеется вероятность развития дефицита витамина D (пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни или не выходящие из дома) или дефицит витамина D подтвержден, рекомендуемая для приема доза витамина D — 800 МЕ в день. Кроме того, назначение витамина D в дозе 400 МЕ целесообразно при наличии остеопении в постменопаузе и в молодом возрасте для предотвращения дальнейшего снижения костной массы и профилактики переломов костей. При лечении установленного ОП независимо от возраста монотерапия витамином D неэффективна. Целесообразна его комбинация с кальцитонинами, бисфосфонатами второго и третьего поколения (алендронат, ибандронат, золедронат) или стронция ранелатом.

Назначение препаратов витамина D показано также при его дефиците в диете в зимнее время года, при этом его дозировка зависит от возраста. Адекватное потребление витамина эргокальциферола из продуктов питания (и, соответственно, суточная доза препаратов витамина D) для детей, подростков и взрослых людей в возрасте до 50 лет составляет 400 МЕ/сут, для мужчин и женщин старше 50 лет — 600 МЕ/сут. Наиболее целесообразно использовать комбинированные препараты солей кальция и витамина D, которые являются наименее затратными.

Препараты витамина D в целом хорошо переносятся. В редких случаях возможно возникновение гиперкальциемии и аллергиче-

ских реакций. Основными противопоказаниями к назначению витамина D являются гиперкальциемия, гиперкальциурия, первичный гиперпаратиреоз, передозировка витамина D, декальцинирующие опухоли, такие как миелома, костные метастазы, саркоидоз, выраженная почечная недостаточность, с осторожностью — назначение при мочекаменной болезни.

Активные метаболиты витамина D. В качестве активных метаболитов витамина D в клинической практике лечения ОП применяются препараты альфакальцидола ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) и кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Активные метаболиты витамина D более эффективно воздействуют на кальций-фосфорный обмен и ремоделирование костной ткани, чем нативный витамин D, в тех случаях, когда нарушен метаболизм витамина D в почках (применяется альфакальцидол) и/или в печени (кальцитриол).

Показано, что у женщин в постменопаузе, принимавших кальцитриол в дозе 0,5 мкг/сут в течение 1 года, риск переломов позвонков был ниже почти в два раза по сравнению с плацебо. По сравнению с препаратами кальция кальцитриол в дозе 0,5 мкг/сут при приеме в течение трех лет также оказался более эффективен, снижая риск переломов позвоночника на 72%, а других костей — на 55%. Альфакальцидол по эффективности сопоставим с кальцитриолом. Однако следует отметить, что при постменопаузальном ОП преимущество активных метаболитов по сравнению с препаратами нативного витамина D_3 в снижении риска переломов и влиянии на МПК не доказано.

В клинической практике активные метаболиты витамина D чаще всего назначается при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (диффузные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма, при трансплантации органов, воспалительных заболеваниях кишечника). Активные метаболиты витамина D оказывают более выраженный эффект на МПК и риск переломов позвоночника на фоне длительного приема глюкокортикоидных препаратов по сравнению с нативным витамином D, хотя уступают по эффективности бисфосфонатам, в частности алендронату.

Активные метаболиты витамины D характеризуются более высоким риском развития гиперкальциемии и гиперкальцийурии, чем нативный витамин D₃, в связи с чем необходим регулярный контроль уровня кальция в крови и моче на фоне лечения. Учитывая большой спектр побочных реакций и большую вероятность возникновения гиперкальциемии, назначение активных метаболитов нецелесообразно для профилактики ОП (кроме стероидного), а также во время беременности и лактации. Также с осторожностью активные метаболиты витамина D применяют у пожилых больных сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за риска гиперкальциемии и аритмических осложнений.

Таким образом, альфакальцидол в дозе 0,5–1 мкг/сут и кальцитриол в дозе 0,5 мкг/сут могут назначаться для лечения постменопаузального ОП как альтернатива нативному витамину D, а также для лечения и профилактики стероидного ОП. Поскольку активные метаболиты реализуют свои клинические эффекты, минуя почечную стадию метаболизма витамина D, они являются препаратами первой линии в лечении почечной остео дистрофии и коррекции вторичного гиперпаратиреозидизма у пациентов с недостаточностью функции почек различной степени тяжести. Альфакальцидол применяется также при лечении рахита и остеомаляции (дозировка для взрослых 1–3 мкг/сут, для детей до 20 кг — 0,01–0,05 мкг/кг/сут), гипопаратиреоза (доза 2–4 мкг/сут) и гипокальциемии любого генеза (доза 0,5–2 мкг/сут).

Симптоматическая терапия. Важнейшей составляющей симптоматической терапии является ослабление болевого синдрома. При острых болях, вызванных переломами костей, показан постельный режим. Однако иммобилизация не должна быть длительной, так как она способствует ускорению костной резорбции. В этот период могут применяться непродолжительные аппликации льда на болевые точки, мышечная релаксация, нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики. Применяются также обезболивающая электротерапия и корсеты. Показаниями к ношению корсета служат сильные боли в спине и свежие переломы тел позвонков. В этих случаях целесообразно при-

менять корсет Гессинга. В дальнейшем при появлении признаков клинического улучшения и расширении двигательного режима можно использовать полужесткий корсет «ленинградского» типа.

При хронической боли важную роль играют физиотерапевтические мероприятия — легкий массаж, ультразвук, коротковолновые процедуры, гальванический ток, ванны, подводный массаж. Массаж применяют не ранее чем через 3–6 мес. после назначения медикаментозного лечения. Первоначально используются только приемы поглаживания и растирания. Мануальная терапия противопоказана.

Огромное значение имеют дозированные физические нагрузки и тренировка мышц. Последняя улучшает устойчивость позвоночника, восстанавливает «баллонную» функцию брюшной полости, улучшает кровоснабжение позвоночника, препятствует дальнейшему уменьшению костной массы. По мере стихания болей и увеличения нагрузки больной при выполнении упражнений постепенно переходит из положения лежа в положение сидя и затем стоя (в теплом помещении). Помимо домашних упражнений, большое значение в тренировке мышечного каркаса имеют пешие прогулки, плавание.

Для снижения риска переломов больным остеопорозом следует рекомендовать придерживаться комплекса мер, направленных на снижение вероятности падений (ношение удобной обуви, регулярная проверка остроты зрения, уменьшение приема снотворных, психотропных препаратов, миорелаксантов, ограничение передвижения пожилых людей в транспортных средствах без сопровождения и др.). Чтобы уменьшить вероятность развития новых позвоночных переломов, необходимо ограничивать подъем тяжестей, особенно из состояния наклона, исключить резкие наклоны вперед. Риск низкотравматического перелома шейки бедра у пожилых людей, имеющих высокий риск падения, эффективно снижает регулярное ношение протекторов бедра.

Профилактика. В решении проблемы ОП одна из ключевых ролей отводится профилактике, которую можно условно подразделить на первичную и вторичную.

Задачей *первичной профилактики ОП* является формирование оптимальной пиковой массы костной ткани и создание скелета максимальной прочности, что можно достичь благодаря рациональному питанию в детском, подростковом и молодом возрасте с адекватным потреблением кальция, витамина D и белка, регулярным занятиям спортом и инсоляции, ограничению потребления кофе, отказу от вредных привычек — курения и алкоголя. Выполнение принципов *первичной профилактики* по сути является профилактикой ювенильного и идиопатического ОП.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение потери костной массы и включает в себя следующие основные принципы: регулярная физическая активность, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения, питание с адекватным потреблением кальция и витамина D, поддержание регулярного менструального цикла. Универсальным методом медикаментозной профилактики практически всех типов ОП (кроме случаев, сопровождающихся гиперкальциемией) является прием препаратов кальция в сочетании с витамином D₃. Заместительная терапия эстроген-гестагенными препаратами назначается как метод профилактики ОП только в период менопаузы или при гипогонадизме строго индивидуально с учетом всех противопоказаний. Прием ЗГТ предпочтителен у пациенток с выраженными климактерическими нарушениями.

Особое значение следует уделять профилактике стероидного ОП, которая должна проводиться у всех пациентов, получающих любые дозы пероральных ГКС в течение 3 мес. и более, а также всем пациентам с синдромом Кушинга. Общие мероприятия по профилактике стероидного ОП включают в себя использование по возможности минимальных эффективных доз ГКС, поддержание оптимальной массы тела, дозированную физическую нагрузку и достаточное потребление кальция и витамина D. Кроме того, учитывая выраженное негативное влияние ГКС на кальциевый баланс, для предотвращения вторичного гиперпаратироза рекомендуется ограничение потребления поваренной соли до 3 г/сут в целях уменьшения кальци-

урии и улучшения абсорбции кальция в ЖКТ, добавление тиазидных и калийсберегающих диуретиков, прием препаратов кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D₃ (400–800 МЕ/сут). Хорошую эффективность в профилактике стероидного ОП продемонстрировали препараты альфакальцидола в дозировке 0,5–1 мкг/сут. У пациентов с ятрогенным или эндогенным гиперкортицизмом дозировка препаратов кальция и витамина D считается адекватной, если концентрация 25(OH)D₃ в плазме крови поддерживается несколько выше нормального уровня. Назначение антирезорбтивной терапии на фоне избытка ГКС показано уже на уровне остеопении — при снижении МПК позвонков по Т-критерию менее –1,5 SD. Терапией первой линии в этом случае являются бисфосфонаты (алендронат, ризедронат).

Литература

- Древаль А.В., Марченкова Л.А. Препараты кальция и витамина D в лечении и профилактике остеопороза (методические рекомендации). — М.: МОНКИ, 2003. — 48 с.
- Древаль А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. Частота переломов бедра и предплечья и затраты на их лечение в Московской области // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — № 2. — С. 8–13.
- Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др. Эффективность фемостона в лечении менопаузального синдрома у женщин, получающих кортикостероидную терапию // Остеопороз и остеопатии. — 2003. — № 2. — С. 14–18.
- Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. Вторичный стероидный остеопороз: патогенез, диагностика, лечение: Учебное пособие. — М.: Новартис фарма, 2003. — 32 с.
- Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др. Оценка эффективности интермиттирующей терапии миакальциком при стероидном остеопорозе различного генеза // Остеопороз и остеопатии. — 2003. — № 1. — С. 12–17.
- Марченкова Л.А. Остеопороз: достижения и перспективы (обзор литературы по материалам Всемирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г., Чикаго, США) // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 2–5.
- Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю., Древаль А.В. и др. Влияние системных и ингаляционных глюкокортикоидов на риск развития остеопороза у женщин, страдающих бронхиальной астмой в периоде пост-

- менопаузы // Остеопороз и остеопатии. — 2004. — № 3. — С. 8–12.
- Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. — Ярославль: ДиаПресс, 2006. — 848 с.
- Меньшикова Л.В., Храмова 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.
- Оноприенко Г.А., Древаль А.В., Марченкова Л.А. и др. Современные подходы к профилактике остеопороза: Пособие для врачей. — М.: МОНИКИ, 2004. — 42 с.
- Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
- Рожинская Л.Я. Минеральная плотность ткани при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 2. — С. 12–17.
- Azria M. Possible mechanism of the analgetic action of calcitonin // Bone. — 2002. — Vol. 30 (5), suppl. — P. 80S–83S.
- Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.
- Chesnut C., Silverman S., Andriano C. et al. For the PROOF study group 2000: a randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of Osteoporotic Fractures Study // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 267–276.
- De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 589–602.
- Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 296. — P. 235–242.
- Felsenberg D., Miller P., Armbrecht G. et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis // Bone. — 2005. — Vol. 37. — P. 651–654.
- Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 202–211.
- 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. — Vol. 90. — P. 2816–2822.
- Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 301–310.
- Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocrine Rew. — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.

Глава 5

Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы

5.1. Анатомо-физиологические данные (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Поджелудочная железа — непарный орган, расположенный позади желудка, обычно на уровне I и II поясничных позвонков, и занимающий пространство от двенадцатиперстной кишки до ворот селезенки. Длина органа 10–23 см, ширина 3–9 см, толщина 2–3 см. Масса поджелудочной железы взрослого человека колеблется от 45 до 120 г, составляя в среднем около 65–68 г. В поджелудочной железе различают три отдела: головку, тело и хвост. Головка располагается в дуге двенадцатиперстной кишки. Передняя поверхность тела железы обращена к задней поверхности желудка, задняя соприкасается с забрюшинной клетчаткой, с верхним полюсом левой почки и надпочечников. Хвост располагается ретроперитонеально, достигая ворот селезенки. Вдоль поджелудочной железы в толще ее ткани проходит проток поджелудочной железы, который, как и общий желчный проток, впадает в двенадцатиперстную кишку. Кровоснабжение поджелудочной железы осуществляется за счет поджелудочно-двенадцатиперстной артерии и ветвей селезеночной артерии. Вены поджелудочной железы открываются в воротную вену непосредственно через селезеночную или

верхнюю брыжеечную вену. Иннервация поджелудочной железы осуществляется ветвями блуждающего и симпатического нерва.

Большую часть паренхимы поджелудочной железы составляет внешнесекреторный (экзокринный) аппарат, вырабатывающий составные части панкреатического сока. Эндокринная часть представлена островками Лангерганса (группа скоплений специальных клеток), на долю которых приходится 1–3% массы железы. В поджелудочной железе взрослого человека содержится от 240–360 тысяч до 2 млн островков, в каждом из которых содержится от 80 до 200 клеток. В теле и хвосте островков больше, чем в головке. Диаметр островка у взрослых составляет 50–250 мкм (в среднем 200 мкм). Панкреатические островки окружены соединительной тканью, которая распространяется из междольчатых перегородок экзокринной части. Островки обильно кровоснабжаются капиллярами, образующими синусоидную сеть. Наряду с капиллярами в островках выявляются нервные волокна вегетативной нервной системы: адренергические, холинергические и другие пептидергические.

В островках Лангерганса различают несколько видов клеток: β -клетки, расположенные ближе к центру островка; α -клетки, располагающиеся ближе к периферии островка; δ -клет-

ки и РР-клетки. Процентное соотношение этих клеток в островке различно в зависимости от локализации последнего в поджелудочной железе. Так, в островках, расположенных в хвосте, теле и вентральной части головки содержатся преимущественно β -клетки (70%), на долю α -клеток приходится 20%, δ -клеток — 8–10%, РР-клеток — 2%. В островках, расположенных в дорсальной части головки поджелудочной железы основная масса приходится на РР-клетки — 80%, 15% на β -клетки, 5% — на δ -клетки, а α -клетки здесь практически отсутствуют. Физиологическое значение такой гетерогенности пока не установлено.

β -клетки островков Лангерганса являются местом синтеза инсулина, α -клетки — глюкагона, δ -клетки — соматостатина. Выделяют также РР-клетки, продуцирующие панкреатический полипептид. Кроме того, в островках выявлено незначительное количество клеток, продуцирующих вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и гастроинтестинальный пептид. Клетки островков содержат различной величины гранулы, которые в α -, β - и δ -клетках имеют размер 200–400 нм, а в РР-клетках — 100–200 нм. Гормоны, синтезированные в шероховатом цитоплазматическом ретикулеуме клеток, накапливаются в цитоплазматических секреторных гранулах и высвобождаются в интерстициальное пространство и межклеточную жидкость в ответ на адекватные стимулы. В β -клетках с помощью электронной микроскопии выявлено два вида гранул: секреторные гранулы 1-го типа и небольшое количество гранул 2-го типа. В гранулах 1-го типа содержатся конденсированные молекулы инсулина, а также другие пептиды, моноамины, ферменты и различные минералы. Важным компонентом гранул β -клеток является амилин или островковый амилоидный пептид, а также нейротрансмиттер γ -аминомасляная кислота (ГАМК), а также фермент, необходимый для ее синтеза — глутаматдекарбоксилаза. Последний рассматривается в качестве аутоантигена, принимающего участие в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета.

Инсулин — белок с молекулярной массой 6000 Да. Молекула инсулина состоит из 51 ами-

нокислотного остатка. Для сохранения биологической активности аминокислоты в молекуле инсулина соединены между собой в две полипептидные цепи — короткую А-цепь (21 аминокислотный остаток с глицином на N-конце) и В-цепь (30 аминокислотных остатков с фенилаланином на N-конце). Полипептидные цепи соединены между собой двумя дисульфидными связями через остатки цистеина в положении В7 и А7, В19 и А20. Дисульфидная связь есть также внутри А-цепи между остатками цистеина в положениях А6–11.

Ген, контролирующий синтез инсулина, локализуется на коротком плече хромосомы 11p15.5 между геном тирозингидроксилазы и геном, ответственным за синтез инсулиноподобного фактора роста 2 (ИРФ-II). Образование инсулина происходит из проинсулина в секреторных гранулах комплекса Гольджи при участии двух эндопептидаз 1-го и 2-го типа и карбоксипептидазы.

Проинсулин — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 9000 Да. В его молекулу входит более 80 аминокислот. Проинсулин является молекулой инсулина, «замкнутой» пептидом, соединяющим карбокситерминальную группу В-цепи инсулина с аминотерминальной группой А-цепи. Этот соединяющий пептид, или С-пептид, делает молекулу инсулина биологически неактивной. Биологическая активность проинсулина невелика, она равняется приблизительно 5% активности инсулина. В небольших количествах проинсулин циркулирует в крови.

Проинсулин синтезируется из препроинсулина на рибосомах грубой эндоплазматической сети, откуда он поступает в пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи). В последнем под влиянием протеолитических ферментов проинсулин расщепляется на молекулу инсулина и С-пептида. Последний состоит из 27–33 аминокислот. Из пластинчатого комплекса инсулин, С-пептид и частично проинсулин поступает в везикулы, где инсулин связывается с цинком и депонируется в кристаллическом состоянии в секреторных гранулах β -клеток. Путем экзоцитоза инсулин поступает в прекапиллярное пространство. С кровью воротной

вены инсулин поступает в печень, где примерно половина его инактивируется под влиянием фермента инсулиназы. Часть инсулина, не разрушенного в печени, связывается с белками, а часть остается свободной. Из печени инсулин поступает в кровь и циркулирует в ней в свободном и связанном с белками состоянии. Период полураспада инсулина составляет 30 мин. Помимо печени, инсулин инактивируется в жировой ткани, мышцах, почках и плаценте.

Главным биологическим стимулятором синтеза и секреции инсулина является глюкоза. β -клетки чувствительны даже к незначительным изменениям внутриклеточного уровня глюкозы. Увеличение скорости секреции инсулина наблюдается при концентрациях внутриклеточной глюкозы между 5,5 и 17 ммоль/л, причем максимальная стимуляция секреции инсулина имеет место при содержании глюкозы около 8 ммоль/л. Это действие оказывает не сама глюкоза, а ее метаболиты, которые образуются вслед за фосфорилированием глюкозы в β -клетках, которое регулируется и осуществляется глюкокиназой. Глюкозостимулируемая секреция инсулина инициируется повышением транспорта глюкозы в β -клетки, что осуществляется глюкозным транспортером 2-го и 4-го типа — GLUT-2, GLUT-4 и последующим ее фосфорилированием глюкокиназой. Образовавшийся под воздействием глюкокиназы глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) подвергается дальнейшим изменениям в гликолитическом пути обмена, который вместе с циклом Кребса является генератором АТФ.

Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой представляет собой двухфазную реакцию, состоящую из стадии быстрого, раннего освобождения инсулина, так называемой первой фазы секреции (продолжительность около 10 мин) и второй фазы (продолжительность до 60–120 мин). Считается, что эти две фазы в секреции фактически обеспечивают два различных внутриостровковых пула инсулина. Первый пул, или пул немедленного реагирования, представляет собой в количественном отношении около 5% внутриостровкового содержания инсулина. Речь идет о гранулах инсулина, находящихся максимально близко к мембране

β -клетки и считается, что именно этот быстро выделяемый пул обеспечивает первую, раннюю фазу в секреции инсулина. Второй пул, или пул инсулина, готовый к употреблению, для выделения которого необходима аденозинтрифосфат-зависимая мобилизация инсулинсодержащих гранул, перемещающихся постепенно в первый пул, с последующим экзоцитозом, фактически представляет 93–95% запасов инсулина, содержащихся в β -клетках.

Показано, что глюкоза, поступающая в кровь из ЖКТ, способствует более значительному выбросу инсулина из β -клеток по сравнению с тем же количеством глюкозы, введенной внутривенно. Такая разница в стимуляции высвобождения инсулина объясняется тем, что поступившая в ЖКТ глюкоза стимулирует секрецию инсулина также посредством активации механизма, включающего секрецию ряда гормонов ЖКТ: гастрин, секретин, глюкагона, желудочного ингибиторного полипептида или глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП), глюкагоноподобных пептидов (ГПП-1 и ГПП-2). Кроме того, стимуляторами секреции инсулина являются АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды, соматостатин, аминокислоты (аргинин, лейцин), бомбезин, панкреозимин, β -адреностимуляторы, сульфаниламидные препараты. Важную роль в регуляции секреции инсулина играет парасимпатическая нервная система, а именно холинергические волокна блуждающего нерва, активация которых стимулирует секрецию инсулина. Симпатическая нервная система посредством катехоламинов через α_2 -рецепторы угнетает секрецию инсулина. Полагают, что гипоталамическая регуляция эндокринной функции поджелудочной железы осуществляется по паравентрикуловогальному пути. Стимуляция секреции инсулина осуществляется посредством целого ряда механизмов, регулируемых различными факторами: закрытие АТФ-чувствительных K^+ -каналов (глюкоза, препараты сульфонилмочевины), активация аденилатциклазы и последующее повышение уровня цАМФ (глюкагон, ГПП-1, ГИП), повышение входа в клетку внеклеточного кальция (глюкоза, кальциевые ионофоры), мобилизация кальция из эндоплазматического

ретикулума (холецистокинин), повышение активности протеинкиназы С (холецистокинин, диацилглицерин).

Инсулин участвует во всех видах обмена в организме (углеводном, белковом, липидном). Ткани, в которых утилизация глюкозы происходит только при участии инсулина называют инсулинчувствительными (мышечная, жировая, печеночная). Инсулин способствует переносу глюкозы через мембрану клеток мышечной, печеночной и жировой тканей, усиливает процессы фосфорилирования, окисления глюкозы, превращения ее в гликоген и жиры, способствует включению жирных кислот в триглицериды жировой ткани, стимулирует синтез липидов и подавляет липолиз, ослабляет активность Γ -6-Ф, усиливает образование богатых энергией фосфорных соединений, стимулирует транспорт аминокислот через цитоплазматическую мембрану клеток, подавляет глюконеогенез. Инсулинчувствительными тканями являются нервная ткань, хрусталик, сетчатка, эритроциты, почечная ткань. В этих тканях утилизация глюкозы происходит без участия инсулина. Основное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через мембрану клетки. Глюкоза гидрофильна, поэтому не может диффундировать через мембрану клетки. Транспорт глюкозы в клетку осуществляется с помощью белков-переносчиков, стимулируемых инсулином (GLUT-1 — эритроцитарный тип, GLUT-2 — печеночный тип, GLUT-3 — мозговой тип, GLUT-4 — мышечно-жировой тип, GLUT-5 — кишечный тип, GLUT-7 — эндоплазматический ретикулум гепатоцитов). Инсулин практически не влияет на активность GLUT-1 и GLUT-3.

Свое биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет через соответствующий рецептор. Количество рецепторов инсулина на клетке зависит от ткани-мишени. Так, эритроцит содержит около 40 инсулиновых рецепторов, в то время как адипоциты и гепатоциты более 200–300 тыс. на клетку. Ген, ответственный за синтез рецептора к инсулину, локализуется на коротком плече хромосомы 19. Максимальный биологический эффект инсулина зависит от количества «занятых» рецеп-

торов, которые составляют небольшую часть (около 10%) от их общего количества. Причем увеличение концентрации рецепторов к инсулину сочетается с увеличением текучести клеточной мембраны или снижением ее микровязкости.

Глюкагон — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков с молекулярной массой 3485 Да. Глюкагон относится к семейству глюкагоновой «суперсемьи», к которой относятся также секретин, глюкагоноподобные пептиды (ГПП-1 и ГПП-2), вазоинтестинальный пептид, ГИП, соматолиберин. Эти гормоны экспрессируются в ЖКТ, поджелудочной железе и нервной системе. Глюкагон и глюкагоноподобные пептиды выделены из L-клеток (эндокринные клетки) кишечника и головного мозга, где они выполняют не только роль гормонов, но и в большей степени нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Ген глюкагона человека локализуется на 2-й хромосоме. Ген глюкагона кодирует молекулу преглюкагона, состоящую из 180 аминокислотных остатков, которая помимо глюкагона содержит несколько других пептидов, включая глюкагоноподобные пептиды (ГПП-1 и ГПП-2). Причем в α -клетках поджелудочной железы образуется в основном глюкагон, а в L-клетках кишечника — ГПП. Стимулируют выделение глюкагона следующие вещества: адреналин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, нейротензин, простагландины, гастрин, холецистокинин, ГИП, СТГ, а также стресс, голодание, большие физические нагрузки, гипогликемия, снижение уровня свободных жирных кислот (СЖК) или повышение концентрации аминокислот в крови. Ингибирующим влиянием на секрецию глюкагона обладают гипергликемия, инсулин, секретин, ГПП-2, эстрогены, атропин, α - и β -блокаторы, индометацин, соматостатин, фруктоза, ксилит, повышение уровня СЖК и кетоновых тел в крови.

Глюкагон является основным антагонистом инсулина. Главное его действие осуществляется в печени, где он связывается с рецепторами гепатоцитов и активирует аденилатциклазу, которая переводит АТФ в цАМФ. В результате активируется цАМФ-зависимая протеинкиназа, киназа фосфоорилазы, которая переводит

неактивную фосфоорилазу в ее активную форму. Под влиянием последней усиливается гликогенолиз и глюконеогенез в печени, что приводит к повышению образования глюкозы. Одновременно подавляется синтез гликогена. Помимо влияния на углеводный обмен глюкагон стимулирует кетогенез в печени. Скорость кетогенеза в печени зависит от соотношения глюкагон/инсулин в крови. Глюкагон стимулирует липолиз жира, что способствует увеличению поступления СЖК в печень и образованию кетонных тел. Помимо поддержания энергетического гомеостаза, глюкагон снижает уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и стимулирует высвобождение инсулина. Глюкагон увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, способствует экскреции различных ионов, в первую очередь натрия. Он также оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на сердечную мышцу, снижает общее периферическое сопротивление.

Таким образом, оптимальный уровень глюкозы в крови в основном поддерживается секрецией инсулина и глюкагона. В период голодания или ограничения приема углеводов уже через 40–48 ч содержание глюкагона возрастает на 50–100%. Эти изменения сопровождаются уменьшением концентрации инсулина в крови, в связи с чем соотношение уровней инсулина и глюкагона снижается до 0,4 (в нормальных условиях — 3,0). Увеличение образования глюкагона приводит к активации гликогенолиза, глюконеогенеза и уменьшению запасов гликогена. В нормальном состоянии при адекватной функции α - и β -клеток гипогликемия не развивается даже при длительном голодании.

Углеводный обмен. Углеводы, поступающие в организм с пищей, используются преимущественно как энергетический материал. Расщепление основного количества углеводов происходит в тонком кишечнике, где под влиянием ферментов поджелудочной железы (амилаза, мальтаза, лактаза) полисахариды превращаются в моносахариды. Абсорбированная в ЖКТ глюкоза по системе воротной вены поступает

в печень, где используется для образования гликогена (депо углеводов, необходимое для поддержания уровня глюкозы в пределах физиологической нормы). Гликоген присутствует в большинстве видов клеток в цитоплазматических гранулах, но наибольшие его запасы находятся в печени и скелетных мышцах. Образование гликогена из глюкозы (гликогенез) начинается с процесса фосфорилирования ее с помощью ферментов глюкокиназы (в печени) и гексокиназы (в других тканях) с образованием Г-6-Ф, который под влиянием фосфоглюкомутаза превращается в глюкозо-1-фосфат (Г-1-Ф). Глюкозо-1-фосфат через стадию взаимодействия с уридинтрифосфатом конвертируется в уридиндифосфатглюкозу (УДФГ) и пирофосфат. УДФГ является донатором остатков глюкозы, которые под влиянием гликогенсинтетазы присоединяются к концевым остаткам гликогена, далее с помощью ферментов полимеризации образуются длинные цепи структуры гликогена. В результате распада гликогена (гликогенолиз) высвобождается глюкоза в виде Г-1-Ф и одной молекулы глюкозы. Этот процесс контролируется двумя ферментами — активированной фосфоорилазой и амило-1,6-гликозидазой.

Окисление глюкозы проходит в два этапа: анаэробный (цикл Эмбдена—Мейергофа) и аэробный гликолиз. Первый этап не требует участия кислорода (печень, миокард, скелетные мышцы в условиях покоя). Второй этап осуществляется в присутствии кислорода (легкие, мышцы, почки, частично печень). В ходе анаэробного гликолиза образуется пировиноградная кислота, которая восстанавливается в молочную с образованием 2 молекул АТФ. В энергетическом отношении более выгодным является аэробный путь гликолиза, так как в ходе окисления глюкозы до углекислого газа и воды образуется 36 молекул АТФ. В то же время аэробный гликолиз более сложный процесс, протекающий в клеточной митохондрии, где пируват декарбоксилируется ферментом пируватдегидрогеназой в ацетил-КоА. Образовавшийся ацетил-КоА окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) до воды

и углекислого газа. Цикл Кребса — это последовательность метаболических превращений, которые являются общим конечным путем аэробного окисления и образования CO_2 из углеводов, жирных кислот и аминокислот. Высвобождающаяся в ходе окислительно-восстановительных реакций цикла Кребса энергия в виде H^+ -ионов улавливается НАДФ и переносится на дыхательную цепь белков-цитохромов, обеспечивающих последовательный перенос энергии с НАДФ•Н на синтезируемую молекулу АТФ. Таким образом, благодаря действию инсулина, активирующего ферменты гликолиза, любая клетка получает необходимую ей энергию АТФ при окислении глюкозы.

Кроме того, существует прямой путь окисления глюкозы — гексозомонофосфатный, или пентозный, цикл, который преобладает в эритроцитах, половых железах, коре надпочечников, печени. На долю этого цикла приходится 2% окисления глюкозы. В ходе пентозного цикла Г-6-Ф окисляется до 6-фосфоглюконата, который через ряд промежуточных реакций превращается в пентозы: рибулезу, рибозу, ксилулозу, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот. Пентозный цикл является генератором НАДФ•Н, необходимого для синтеза жирных кислот и стеролов.

Другим альтернативным путем окисления глюкозы является «сорбитоловый шунт», в ходе которого глюкоза или фруктоза могут превращаться в полигидроксильный спирт сорбитол под действием фермента альдозоредуктазы. «Сорбитоловый шунт» работает в таких тканях, как нервная, хрусталик глаза, эритроциты крови, базальная мембрана сосудов. Это процесс в условиях гипергликемии способствует более быстрому вхождению глюкозы в процесс гликолиза за счет снятия нагрузки с гексокиназы. В норме этот путь обмена глюкозы протекает очень слабо. Однако при гипергликемии его роль возрастает, что способствует накоплению сорбитола в перечисленных выше тканях. Последний способствует накоплению воды в тканях вследствие гиперосмолярности, что имеет патогенетическое значение в развитии поздних осложнений диабета.

По мере расходования запасов гликогена глюкоза может ресинтезироваться из молочной кислоты, аминокислот и других соединений. Этот процесс носит название глюконеогенеза. Образование глюкозы из лактата осуществляется в печени и носит название цикла Кори. Лактат переходит в пируват, далее в Г-6-Ф, который в зависимости от состояния обмена веществ превращается либо в гликоген, либо в глюкозу. Лактат может превращаться в глюкозу и в волокнах белых мышц, но при этом необходимы высокая концентрация лактата и высокое соотношение концентраций АТФ и АДФ. Глюконеогенез в незначительной степени происходит и в почках при более низкой концентрации лактата.

Глюконеогенез наряду с гликогенолизом обеспечивает поддержание нормального уровня глюкозы в условиях голодания и поддерживает нормогликемию натошак. В активации глюконеогенеза большую роль играют глюкокортикоиды, которые усиливают катаболизм белков, что приводит к образованию аланина, который при потере аминогруппы превращается в пируват с последующим восстановлением до глюкозы.

Липидный обмен. Наряду с глюкозой большое значение в обеспечении организма энергией имеют жиры. При голодании энергетические расходы в основном покрываются за счет жиров, в то время как глюкоза используется для снабжения мозга энергией. При гипогликемии происходит мобилизация СЖК из жировых депо и увеличение окисления их в мышцах при одновременном снижении утилизации глюкозы. Процесс перехода углеводного обмена на липидный носит название цикл Рэндла. Он характеризуется активацией β -окисления поступивших в ткани СЖК. В ходе этого процесса происходит окисление углеродного атома, занимающего β -положение в углеродистой цепочке молекулы жирной кислоты, с образованием β -кетокислоты, которая подвергается расщеплению с высвобождением ацетил-КоА и укорочением молекулы жирной кислоты на 2 углеродных атома. Жирноацильное производное ацетил-КоА включается в цикл Кребса, а укороченная жирная кислота вновь подвер-

гается β -окислению. Процесс повторяется до тех пор, пока вся молекула жирной кислоты не окислится в ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса для последующего окисления до углекислого газа и воды с образованием АТФ.

Прием углеводов и повышение уровня глюкозы в крови приводят к снижению липолиза и усилению липогенеза. Углеводы, которые не были использованы в качестве энергосубстрата или накоплены в печени в виде гликогена в силу ее ограниченной в этом отношении возможности превращаются в жирные кислоты и покидают печень в виде триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В жировой ткани ЛПОНП под действием липопротеиновой липазы расщепляются на глицерин и жирные кислоты, которые проникают в жировую клетку и реэстефицируются с образованием нейтральных жиров. Активность липопротеиновой липазы контролируется инсулином, который также блокирует основной фермент липолиза гормоночувствительную липазу. Обратным действием на липидный обмен обладает СТГ, который стимулирует гормоночувствительную липазу в жировой ткани, что приводит к активизации липолиза и мобилизации СЖК в кровь. Этот процесс наряду с глюконеогенезом и гликогенолизом обеспечивает организм энергией в период ночного голодания.

В результате повышения β -окисления СЖК скорость образования ацетил-КоА в печени может превышать скорость его окисления в цикле Кребса. В результате ацетил-КоА используется для продукции кетонных тел: ацетона, ацетоуксусной и β -гидроксимасляной кислот. Кетонные тела, выделяясь через слизистые кишечника, легких и мочевыводящих путей, обуславливают развитие «голодного кетоза», который определяется по положительной реакции мочи на ацетон и появлению характерного фруктового запаха в выдыхаемом воздухе. Однако метаболический ацидоз при голодании не развивается, так как кетонные тела легко проникают через гематоэнцефалический барьер и включаются в цикл Кребса в нервной ткани, обеспечивая таким образом мозг необходимым количеством АТФ, поскольку эффективность

глюконеогенеза при голодании падает. Инсулин ускоряет поглощение и окисление кетонных тел в тканях.

Таким образом, поддержание гомеостаза глюкозы обеспечивается, с одной стороны, инсулином, который увеличивает поглощение и окисление глюкозы, накопление энергосубстратов в виде мышечного и печеночного гликогена, нейтральных жиров и тканевых белков, а с другой — действием контринсулярных гормонов: глюкагона и катехоламинов, активизирующих распад гликогена в печени, СТГ и адреналина, стимулирующих липолиз и окисление СЖК, глюкокортикоидов, усиливающих катаболизм белков и глюконеогенез.

Белковый обмен. Инсулин стимулирует синтез белка вследствие активации ферментов пептидного синтеза, ингибирует катаболизм белка. Стимуляция белкового синтеза, наблюдаемая под влиянием инсулина, является следствием его действия на транскрипцию определенных генов, трансляцию мРНК, включая все ее стадии. Обмен ДНК и РНК также находится под контролем инсулина. Стимулирующее действие на синтез ДНК отмечается в молочной железе и фибробластах. Стимуляция РНК сопровождается повышением активности РНК-полимераз. Инсулин оказывает также стимулирующее воздействие на ядерные, цитоплазматические и митохондриальные РНК.

Белковый обмен в организме тесно связан с углеводным. В частности, белки принимают участие в поддержании гомеостаза глюкозы через процесс глюконеогенеза. Важную роль в процессах глюконеогенеза играет так называемый цикл аланина, который происходит в мышечной ткани. При голодании вследствие катаболизма белков высвобождаются аминокислоты, более 50% которых составляет аланин. Поступая в печень, он используется для образования Г-6-Ф через стадию пирувата. Некоторое количество аланина также через стадию пирувата превращается в Г-6-Ф непосредственно в мышцах. В мышцах аланин образуется из пировиноградной кислоты.

Основными донаторами группы NH_2 при этом являются такие аминокислоты, как лейцин, изолейцин, валин.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: Руководство. — 3-е изд. — СПб.: Питер Год, 2002. — 576 с.
- Frayn K.N., Arner P. et al. Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease // *Essays Biochem.* — 2006. — Vol. 42. — P. 89–103.
- Henquin J.C. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52 (5). — P. 739–751.
- Holst J.J. Glucagon and glucagon-like peptides 1 and 2 // *Results Prob. Cell Differ.* — 2010. — Vol. 50. — P. 121–135.
- Houl J.C., Min L., Pessin J.E. Insulin granule biogenesis, trafficking and exocytosis // *Vitam. Horm.* — 2009. — Vol. 80. — P. 473–506.
- Jitrapakdee S. et al. Structure, Mechanism and regulation of pyruvate carboxylase // *Biochem. J.* — 2008. — Vol. 413 (3). — P. 369–387.
- Quesada I. et al. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes // *J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 199 (1). — P. 5–19.

5.2. Сахарный диабет

Сахарный диабет (*diabetes mellitus*) — синдром хронической гипергликемии, развивающийся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов, обусловленный абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме и характеризующийся нарушением вследствие этого всех видов обмена, а в первую очередь — обмена углеводов.

5.2.1. Эпидемиология сахарного диабета (А.В. Древаль, И.В. Мисникова)

В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности различных нарушений углеводного обмена. Причем четко спрогнозировать рост числа больных сахарным диабетом (СД) достаточно сложно, поэтому последние годы различные исследователи и эксперты международных организаций давали свои прогнозы по распространенности СД. Так, в 1994 г. эксперты Международной

диабетической федерации (МДФ) заявили, что в мире насчитывалось на тот момент более 100 млн больных СД. В том же 1994 г. McCarty, используя данные популяционных исследований, предположил, что число больных СД уже составило 110 млн и прогнозировал рост до 239 млн человек к 2010 г. Эксперты ВОЗ на основании анализа эпидемиологической информации установили, что в 1995 г. в мире насчитывалось 135 млн больных СД, а к 2025 г. их число достигнет 299 млн человек. По данным МДФ (2006), число больных СД в возрасте от 20 до 79 лет в 2007 г. должно было составить 246 млн человек, а к 2025 г. ожидалось увеличение этой цифры до 380 млн. По последним данным МДФ, в 2012 г. число больных СД уже составляет 371 млн, а к 2030 г. возрастет до 552 млн. При этом у 50% СД протекает скрыто.

Уровень распространенности СД колеблется в широких пределах в различных странах и этнических группах. Самая большая распространенность СД отмечена в Федеративных Штатах Микронезии (37,2%), Науру (30,1%), на Маршалловых островах (27,1%). Высокая распространенность СД отмечена на территории Северной Америке (10,5%), что связывают с большим процентом населения старшей возрастной группы в США и Канаде. К 2030 г. там прогнозируется увеличение распространенности СД на треть. В регионе Центральной и Южной Америке, в который входят страны с развивающейся экономикой, распространенность СД по данным экспертов МДФ составляет 9,2% и прогнозируется стремительный рост до 10,6% в 2030 г. В Юго-Восточной Азии распространенность СД равна 8,7%, а к 2030 г. возможно увеличение до 10,2%. Следует заметить, что в этот регион входят страны с большой численностью населения, например Индия. Общая численность больных СД в Юго-Восточной Азии составляет 46,5 млн, а к 2025 г. она возрастет до 80 млн человек. В странах, относящихся к западной части Тихого океана отмечены значительные колебания в распространенности СД. Так, в Науру 30,1% взрослого коренного населения страдают СД. В Китае отмечена самая низкая распространенность СД (5,6%) в регионе, но общее число больных СД в Китае

достигает почти 90 млн, что обуславливает актуальность проблемы профилактики СД в этой стране. В странах Северной Африки и Ближнего Востока распространенность СД составляет 10,9%, и прогнозируется ее увеличение к 2030 г. до 11,1%. Достаточно высокая распространенность СД отмечена в Египте. Бурный экономический рост в ряде стран этого региона, в первую очередь в нефтедобывающих, значительно изменил традиционный уклад жизни жителей. Это нашло отражение в изменении структуры питания, уменьшении физической активности и увеличении числа курящих. В странах Центральной и Южной Африки средняя распространенность СД составляет 4,3%, а к 2030 г. прогнозируется увеличение числа больных в два раза. Самая высокая распространенность СД в этом регионе отмечена в Танзании и Южной Африке. Причем в Танзании распространенность СД среди городского населения более чем в 3 раза выше, чем среди сельского. Такая разница в распространенности СД среди урбанизированного и сельского населения характерна для многих развивающихся стран. Скорее всего, это можно объяснить меньшей «вестернизацией» стиля жизни жителей сельских районов. В Южной Африке, в Кейптауне, распространенность среди чернокожего населения старшего возраста достигает 28,7%.

В Европе, по данным МДФ, в 2012 г. насчитывалось 55 млн больных СД, а распространенность СД среди взрослых составила 8,4%. Распространенности СД колеблется от 2% в Исландии до 8,4% Германии. Причем в Европе, за исключением Турции и Узбекистана, не отмечено значительной разницы в распространенности СД среди сельского и городского населения.

В России, по данным официальной статистики, регистрируемая распространенность СД колеблется от 0,75 до 3%. По последним данным в России официально зарегистрировано чуть более 3 млн больных СД. Но по результатам ряда эпидемиологических исследований, проведенных в особых группах, еще в 1998 г. было сделано предположение, что реальная распространенность СД в России гораздо выше, и число больных СД составляет 8 млн человек. По

данным диабетического атласа МДФ (2012), распространенность СД в России среди взрослого населения составила 11,5%, а общее число больных СД в возрасте от 20 до 79 лет достигает 12,7 млн человек. Эксперты МДФ заявили, что Россия занимает пятое место в мире по числу больных СД, после Китая, Индии, США и Бразилии. Однако данные относительно России получены экспертами МДФ не на основании эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, а путем экстраполяции результатов двух эпидемиологических исследований по распространенности СД, проведенных в Польше.

Эпидемиологические исследования, проводимые в России, подтверждают высокую распространенность СД в нашей стране. Так, по данным скрининга выборочной группы населения двух муниципальных образований Московской области нарушения углеводного обмена диагностированы у 24,9%. Распространенность скрыто протекающего СД 2 составила 7,2%.

На долю СД 2 в развитых странах приходится от 85 до 95% всех случаев СД, в развивающихся странах доля больных СД 2 еще больше. Известно, что реальная распространенность СД 2 в несколько раз превышает регистрируемую, время от возникновения заболевания до его выявления может составлять 7–12 лет, около 50% больных СД 2 к моменту установления диагноза уже имеют те или иные осложнения этого заболевания. Соотношение официально зарегистрированного и скрыто протекающего СД колеблется в широких пределах в различных странах. Так, например, в Испании, Индии и США оно составляет 2:1, в Монголии — 1:2, а на островах Тонга — 1:6. Проведение популяционных исследований по распространенности СД помогают прояснить реальную эпидемиологическую ситуацию и определить необходимый объем профилактических мероприятий в стране или регионе.

Все чаще СД 2 регистрируется не только в возрасте до 35–40 лет, но и раньше. Считалось, что СД 2 крайне редко встречается у детей и подростков. Однако в середине 1990-х годов исследователи отметили увеличение заболеваемости СД 2 среди детей и подростков в ряде стран,

в первую очередь в США. Это объясняют в первую очередь катастрофическим ростом распространенности ожирения среди лиц до 18 лет.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в России, позволяют уточнить данные по распространенности СД 2 в различных группах населения. Так, по данным исследования, проведенного среди случайной выборки лиц, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения четырех областей России, выявлено 221 тыс. больных СД 2. Диспансеризация населения, работающего в социальной сфере, во время которой в 2006 г. было обследовано 6,7 млн человек, выявила 7,2% больных СД 2.

В настоящее время основная масса больных СД, 113 млн человек, находится в возрасте от 40 до 59 лет, 70% из них проживают в развивающихся странах.

Результаты целого ряда эпидемиологических исследований, Whitehall Study, Diabetes Intervention Study и UKPDS, убедительно показали, что впервые выявленный СД 2 ассоциирован с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и поздних осложнений диабета, таких как нефропатия и ретинопатия. Среди пациентов госпиталя в Атланте (США) уровень летальности у больных с впервые выявленным диабетом был достоверно выше такового у больных с ранее установленным диагнозом СД и пациентов с нормогликемией (16,3 и 1,7%).

Рост распространенности СД 2 связан со значительным увеличением числа ранних нарушений углеводного обмена. К ранним нарушениям углеводного обмена в настоящее время относятся: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН). Распространенность ранних нарушений углеводного обмена значительно превосходит таковую СД. В 2002 г. эксперты МДФ заявили, что в мире проживает 350 млн человек, имеющих НТГ или НГН, а в 2011 г. сделали вывод, что только лиц с НТГ в возрасте от 20 до 79 лет в мире насчитывается около 280 млн человек. В Европе выявлена самая высокая распространенность НТГ (9,1%). По данным P. Zimmet, около четверти взрослого населения стран За-

падной Европы имеют НТГ. В 2007 г. предполагаемая распространенность НТГ в Бельгии достигала 6,4%; в Финляндии — 6,9%; во Франции — 7,5%; в Германии — 6,4%.

Однако именно в развивающихся странах вследствие большой численности населения проживают 80% всех лиц с НТГ. Больше всего случаев НТГ приходится на возраст 40–59 лет, причем одна треть лиц с НТГ имеет возраст от 20 до 39 лет. К 2025 г. прогнозируется увеличение числа лиц с НТГ до 418 млн человек, а по некоторым прогнозам до 472 млн человек.

По некоторым данным, распространенности НГН меньше, чем НТГ. Однако на показатель распространенности НГН большое влияние оказывает выбор диагностических критериев. Так, в 2003 г. АДА предложила снизить верхнюю границу нормы глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 5,5 ммоль/л, ВОЗ предлагает оставить прежнюю верхнюю границу нормы для ГПН (6 ммоль/л). Использование критериев диагностики АДА приводит к резкому увеличению распространенности НГН в популяции. Среди 8295 обследованных общественного медицинского центра в США распространенность НГН по критериям ВОЗ составила 8%, а по критериям АДА — 35%. Причем, согласно результатам этого исследования, лица с ГПН от 5,6 до 6 ммоль/л имели достоверно меньшую распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем лица с ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л. Достаточно высокая распространенность НГН (7%) зарегистрирована в США у подростков, причем у мальчиков больше, чем у девочек (10 и 4% соответственно). При скрининге коренного населения Аляски (эскимосов) распространенность НГН (по критериям ВОЗ) среди взрослого населения составила 3,8%. Согласно Tung и соавт., частота НГН по критериям ВОЗ среди различных социальных групп взрослого населения Тайваня достигает 11,4%.

Распространенность как НТГ, так и НГН колеблется в достаточно широких пределах в различных возрастных и социально-этнических группах. По некоторым данным, НТГ чаще встречается у женщин, а НГН — у муж-

чин. Распространенность НГН достигает плато уже в среднем возрасте, тогда как распространенность НГН увеличивается в старших возрастных группах. По данным исследования DECODE, преобладание изолированной НТГ возрастает у мужчин с 2,9% в возрастной группе 30–39 лет, до 15,1% в возрастной группе 70–79 лет и с 4,5 до 16,9% у женщин соответствующих возрастных групп.

В России число лиц с ранними нарушениями углеводного обмена превышает число больных СД 2 приблизительно в два раза. Однако по данным регистра СД РФ распространенность ранних нарушений углеводного обмена составляет менее 1%. В России в последние 10 лет данные о распространенности НТГ и НГН в популяции немногочисленны. В результате скрининга, направленного на выявление нарушений углеводного обмена у работающего населения Челябинска, проведенного в 2005 г., распространенность НГН, НГН+НТГ и СД 2 составила 7,4, 1,6 и 5,2%. Следует отметить, что предварительно лицам, принявшим участие в скрининге, была определена гликемия при помощи портативного глюкометра. В дальнейшем оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) был проведен только тем, у кого были повышены показатели гликемии натощак. Данная модель скрининга могла повлиять на результаты по распространенности нарушений углеводного обмена, так как ОГТТ не был выполнен лицам с нормальными показателями гликемии натощак. Следовательно, у тех лиц у которых могла бы быть изолированная гипергликемия через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы диагноз НТГ и СД 2 не был установлен. В Новосибирске распространенность НТГ среди мужчин и женщин составила 6 и 10%; по данным проспективного популяционного исследования, проведенного в Москве, распространенность НТГ среди лиц в возрасте 30–64 лет составила 6,1% (у женщин – 7,7%, у мужчин – 3,3%).

В возникновении СД 2 определенную роль играют генетические факторы. У больных СД 2 имеются генетические дефекты, в результате которых нарушается передача сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты), нарушается транс-

локация переносчика глюкозы GLUT-4. При СД 2 обнаружена нарушенная экспрессия гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы и др.

Генетическая предрасположенность может и не привести к развитию СД 2 при отсутствии факторов внешней среды: избыточного калорийного питания и низкой физической активности.

Достаточно часто СД 2 диагностируется ошибочно у лиц, имеющих панкреатогенный диабет, так как иногда очень сложно разграничить, что первично, панкреатит у больных СД 2 или диабет у больного хроническим панкреатитом. Среди больных СД около 7% имеют панкреатогенный диабет. При этом только у 50% диагноз установлен верно, остальным ошибочно диагностируется СД 2.

СД 1 гораздо реже встречается в популяции, чем СД 2. Всего в мире по разным источникам насчитывается от 10 до 20 миллионов больных СД 1. Первый тип является доминирующей формой диабета у детей и подростков в странах с развитой экономикой. По данным МДФ на 2011 г., в мире 490 100 детей в возрасте до 15 лет страдают СД 1, причем ежегодно регистрируется около 78 000 новых случаев СД. Наибольшее число детей, больных СД 1 (24% от общего числа больных СД 1 этого возраста), зарегистрировано в Европе, где распространенность этого типа диабета очень высока. Также много детей, больных СД 1, проживает в Юго-Восточной Азии (23%), что объясняется высокой численностью населения.

В последние десятилетия были реализованы два крупных международных проекта по изучению основных тенденций в заболеваемости СД 1 у детей (DIAMOND и EURODIAB). Проект Всемирной организации здравоохранения DIAMOND включал данные по заболеваемости СД 1 из 100 центров, расположенных практически на всех континентах. На основании анализа данных DIAMOND удалось установить, что заболеваемость СД 1 в возрасте до 14 лет колеблется от 0,1 случая на 100 000 соответствующего населения в год в Китае и Венесуэле до 40,9 случаев на 100 000 в Финляндии. В целом заболеваемость СД 1 увеличивается

с возрастом, достигая пика во время пубертата. После пубертата у женщин заболеваемость снижается, а у мужчин остается высокой до 29–35 лет. Средний ежегодный прирост заболеваемости СД 1 в 1990–1999 гг. составил 2,8% (95% CI 2,4–3,2%). Причем достоверное увеличение заболеваемости СД 1 за изучаемый период отмечено в странах Азии (4%), Европы (3,2%), Северной Америке (5,3%). И только в странах Центральной Америки и Восточной Индии отмечалось снижение заболеваемости на 3,6%. В Финляндии в целом заболеваемость у мальчиков чуть выше, чем у девочек. А в возрасте 13 лет это различие усиливается, и заболеваемость у мальчиков в 1,7 выше, чем у девочек этой возрастной группы. В США заболеваемость в возрасте 0–19 лет составила 24,3 случая на 100 000 населения в год, и была наибольшей в возрасте 10–14 лет (33,9 случая на 100 000 населения в год). Отличий по полу в заболеваемости СД 1 не отмечено.

Европейский регистр EURODIAB был создан для регистрации всех новых случаев СД 1 у детей младше 15 лет в 20 центрах, расположенных в 17 странах Европы. Исследование EURODIAB продемонстрировало, что наибольшее увеличение заболеваемости СД 1 отмечалось у лиц самой младшей группы. Общий ежегодный прирост заболеваемости составил 3,9% (95% CI 3,6–4,2), причем заболеваемость возрастала ежегодно в группах 0–4 лет на 5,4%, 5–9 лет — на 4,3%, в возрастной группе 10–14 лет — на 2,9%. Особенно большие темпы увеличения заболеваемости СД 1 в раннем возрасте были отмечены в Центральной и Восточной Европе. На основании анализа 20 европейских регистров СД 1 с 2005 по 2020 г. прогнозируется двухкратное увеличение новых случаев СД 1 у детей от 0 до 5 лет и 70% увеличение распространенности СД 1 у лиц до 15 лет. К возможным факторам, повлиявшим на увеличение заболеваемости СД 1, были отнесены инфекционные заболевания у матерей во время беременности, возраст матери (39–42 года), преэклампсия, кесарево сечение, а также раннее введение в рацион младенца коровьего молока и глютенa. Интересно, что шведское популяционное исследование, посвященное

изучению заболеваемости СД 1 в возрасте от 0 до 34 лет с 1983 по 1998 г., продемонстрировало не увеличение заболеваемости, а смещение ее пика в более молодую возрастную группу. Заболеваемость увеличивалась в возрасте до 14 лет и уменьшалась в более старшей возрастной группе. Это может свидетельствовать о более раннем развитии заболевания у лиц группы риска, чем это наблюдалось в прошлом. Остается неясным, с чем связано более раннее начало диабета, в этих процессах могут участвовать как генетические, так и внешнесредовые факторы.

Доказана роль генетических факторов в развитии СД 1. СД 1 ассоциирован с определенными генами системы HLA, локализующимися на двух локусах хромосомы 6p21 (HLA-DQB1 и HLA-DRB1), а также с другими генами, не относящимися к системе HLA, и факторами окружающей среды.

Путем типирования этих генов можно определить предрасположенность к СД 1. Однако аутоиммунная реакция может начаться и в отсутствие этих генов, под влиянием факторов окружающей среды. Ряд авторов отмечают увеличение заболеваемости СД 1 в осенние и зимние месяцы. Так, M. Bandhakavi и соавт. обнаружили увеличение новых случаев СД 1 в январе и феврале только у детей до 5 лет, в то время как в более старшем возрасте отмечалась лишь тенденция к сезонному характеру заболеваемости СД 1. Однако эта сезонность в заболеваемости СД 1 подтверждается не всеми исследователями. Активно обсуждается влияние употребления коровьего молока в первые месяцы жизни на риск развития СД 1 в будущем. Повышение риска аутоиммунного поражения связывают с феноменом молекулярной мимикрии из-за структурной схожести 17-аминокислотного фрагмента белка коровьего молока и антител к β -клеткам (ICA). Karjalainen обнаружил высокий титр антител к белку коровьего молока у детей с впервые выявленным СД 1 в отличие от здоровых. Однако связь раннего употребления в пищу белка коровьего молока и развития СД 1 окончательно не доказана.

Миграция населения вносит свой вклад в заболеваемость СД 1. Дети, эмигрировавшие из Израиля и живущие в Канаде, в 4 раза чаще за-

болевают СД 1, чем их сверстники на родине. У детей из Индии, живущих в Великобритании, заболеваемость СД 1 такая же, как у английских детей, в то время как в Индии частота СД 1 очень низкая.

Распространенность других типов сахарного диабета, не относящихся к СД 1-го и 2-го типов, а также гестационному, составляет 1–2% от всех случаев СД. Степень нарушений углеводного обмена у лиц с вторичным СД может варьировать от легкой гипергликемии до диабета, характеризующегося абсолютной инсулиновой недостаточностью.

Панкреатогенный СД развивается у лиц, имеющих заболевания поджелудочной железы или у которых было проведено частичное или полное ее удаление. Степень поражения или удаления ткани поджелудочной железы, необходимая для развития СД, точно не определена. Очевидно, что развитие СД в этом случае напрямую зависит от степени потери функционирующих β -клеток. По данным D.M. Kendall и соавт., НТГ отмечалась только у 25% здоровых доноров через 8–15 мес. после перенесенной 50% панкреатэктомии, при этом развития СД не наблюдалось.

На долю СД, развившегося вследствие панкреатита, в странах Европы и США приходится менее 1% от всех случаев СД. Однако в других регионах, например в ряде тропических стран: Нигерии, Индонезии, Индии, доля диабета вследствие панкреатита возрастает до 10–15%, а у лиц младше 30 лет — до 50%. Транзиторная гипергликемия может присутствовать приблизительно у 50% больных острым панкреатитом, однако впоследствии СД у них развивается менее чем в 5% случаев (при условии отсутствия повторных обострений). В то же время у больных хроническим панкреатитом распространенность СД возрастает с длительностью заболевания и через 20 лет после диагностики хронического панкреатита достигает 40–50%. В европейской популяции хронический панкреатит имеет либо алкогольный генез, либо связан с развитием желчнокаменной болезни. В ряде развивающихся стран распространен тропический хронический панкреатит, ассоциированный с образованием камней в протоках

поджелудочной железы. К классической триаде тропического хронического панкреатита относятся боли в животе, стеаторея и фиброкалькулезный панкреатический диабет. При муковисцидозе (кистозном фиброзе) — наследственном заболевании, манифестирующем в детском возрасте и характеризующемся поражением внутренних органов, в том числе поджелудочной железы, СД развивается в 10–15% случаев. Другой причиной развития СД может быть гемохроматоз. Распространенность гемохроматоза среди этнических европейцев составляет 2–4 случая на 1000. Заболевание в 3–5 раз чаще встречается у мужчин.

Вторичный СД развивается при целом ряде эндокринопатий. Обычно нарушения углеводного обмена при эндокринопатиях редко осложняются кетозом и не требуют инсулинотерапии. По литературным данным распространенность нарушений углеводного обмена при акромегалии составляет 16–56%. Так, по данным французского регистра больных акромегалией распространенность СД при этом заболевании составляет 22%. Известно, что гормон роста оказывает стимулирующий эффект на глюконеогенез и липолиз, что может способствовать повышению глюкозы и СЖК в крови. При этом ряд исследований подтверждают ассоциацию между выраженностью нарушений углеводного обмена и уровнем гормона роста и длительностью акромегалии, в то время как другие такой взаимосвязи не прослеживают. Следует заметить, что аналоги соматостатина, применяющиеся для лечения акромегалии, эффективно контролируя уровень гормона роста, в то же время могут оказывать подавляющий эффект на секрецию инсулина, что, возможно, сказывается на состоянии углеводного обмена больных акромегалией. Многие исследователи указывают на роль в развитии СД у больных акромегалией таких традиционных факторов риска, как ожирение и возраст.

При синдроме Иценко—Кушинга распространенность НТГ достигает 75–80%, в то время как СД — 20–50%. По данным ряда исследований, у 3–9% больных декомпенсированным СД 2 имеется гиперкортицизм. Возможно, реальная распространенность гиперкортицизма у больных СД 2 выше. При феохромоцитоме на-

рушения углеводного обмена встречаются приблизительно в 30% случаев. По мнению ряда авторов, у молодых пациентов с нормальной массой тела и АГ наличие СД должно являться поводом для обследования на феохромоцитому. Вторичные нарушения углеводного обмена различной степени выраженности могут встречаться у 30–50% больных тиреотоксикозом. После достижения ремиссии тиреотоксикоза гликемия обычно приходит в норму.

К другим типам СД относят диабет, связанный с генетическими дефектами функции β -клеток. MODY — форма СД с моногенным, аутосомно-доминантным типом наследования. Выделяют 6 генетических подтипов MODY: MODY-1 — мутация гена ядерного фактора-4 α гепатоцитов, MODY-2 — мутации гена глюкокиназы, MODY-3 — мутация гена ядерного фактора-1 α гепатоцитов, MODY-4 — мутация гена фактора-1 регуляции промотора гена инсулина, MODY-5 — мутации гена ядерного фактора-1 β гепатоцитов, MODY-6 — мутации гена *NEUROD1*. Данные по распространенности MODY-диабета противоречивы и варьируют в широких пределах. Так, по данным исследования, проведенного в Великобритании, минимальная распространенность MODY составила 108 человек на 1 млн. При этом наиболее часто выявлялись MODY-3 (52%) и MODY-2 (32%).

К моногенным формам СД относят также неонатальный диабет, который подразделяется на транзиторную и постоянную формы. В 90-х годах XX в. заболеваемость неонатальным диабетом составляла в Германии и Великобритании 1 случай на 400–450 тыс. новорожденных. На постоянную форму приходилось около половины всех случаев. При этом диагноз неонатального диабета устанавливался в случае, если диабет возникал в первые 4–6 нед. после рождения. Позднее критерии диагностики были пересмотрены и в настоящее время эта форма диабета регистрируется при возникновении заболевания до 6 мес. после рождения. По данным последних исследований, проведенных в Великобритании, Нидерландах и Польше, заболеваемость постоянной формой неонатального диабета составляет 1 случай на 260 тыс. новорожденных.

К другим типам относят также диабет, ассоциированный с рядом генетических синдромов. Наиболее изучены среди них являются синдром Вольфрама (DIDMOAD) (несахарный диабет, СД, атрофия дисков зрительных нервов и нейросенсорная глухота), синдром Роджера (кардиальные и неврологические аномалии развития, мегалобластная анемия, глухота), RCAD (диабет и кистозное поражение почек); MIDD (передающиеся по линии матери диабет и глухота). Эти синдромы встречаются крайне редко: распространенность синдрома Вольфрама — 1 случай на 770 тыс. новорожденных.

Ряд генетических синдромов, сопровождающихся СД, при этом с ИР: лепречаунизм, инсулинорезистентность типа А, синдром липодистрофий и синдром Рабсона—Меденхола. Генетические формы СД встречаются у 2–3% больных с диагнозом СД 1 или СД 2.

Гестационный диабет выявляется у 2–10% беременных. В России частота гестационного диабета составляет 2–4%. Его распространенность в значительной мере зависит от изучаемой популяции и используемых подходов к организации скрининга. У большинства беременных гестационный диабет протекает скрыто, без явных клинических симптомов. Сразу же после родов у 5–10% женщин с гестационным диабетом диагностируется СД, как правило, 2-го типа. У женщин с гестационным диабетом в анамнезе риск заболеть СД в ближайшие 10–20 лет после разрешения беременности составляет 35–60%. Новые диагностические критерии гестационного диабета (ГПН $\geq 5,1$ ммоль/л, через 1 ч — $\geq 10,0$ ммоль/л, через 2 ч $\geq 8,5$ ммоль/л), которые приняты в ряде стран, в том числе США, приведут к значительному увеличению доли женщин с гестационным диабетом, по данным многоцентровых исследований — до 18%.

Литература

- Вайчулис И.А., Шапошник И.И., Вайчулис Т.Н. Результаты скрининга сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена среди работающего населения Челябинска // Сахарный диабет. — 2006. — № 4. — С. 51–55.
- Древаль А.В. Сахарный диабет. Фармакологический справочник. Стандарты диагностики и лечения. — М.: Эксмо, 2012. — 544 с.

- Мисникова И.В., Древаль А.В., Барсуков И.А. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 80–85.
- Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр — основная информационная система для расчетов экономических затрат государства на сахарный диабет и прогнозирование // Сахарный диабет. — 2005. — № 2. — С. 2–5.
- Сунцов Ю.И. Эпидемиология и государственный регистр сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2005. — № 3. — С. 40–43.
- Шестакова М.В. Немая опасность // Медицинская газета. — 2007. — № 27. — С. 1.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 381–389.
- International Diabetes Federation. Diabetes atlas. — 5th ed. — Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2011. — 137 p.
- Kim S.H., Chunawala L., Linde Ret G.M. et al. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice // J. Amer. Col. Card. — 2006. — Vol. 48 (2). — P. 293–297.
- Motala A.A., Omar M.A., Pirie F.J. Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa // J. Cardiovasc. Risk. — 2003. — Vol. 10. — P. 77–83.
- Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53 (12). — P. 2504–2508.
- Unwin N., Shaw J., Zimmet P. et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention // Diabet Med. — 2002. — Vol. 19. — P. 708–723.
- Williams D.E., Cadwell B.L., Cheng Y.J. et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000 // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118 (6). — P. 2603.
- Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic Medicine. — 2003. — Vol. 2 (9). — P. 693–702.

5.2.2. Исторические данные.

Этиология и патогенез сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Исторические данные. Диабет был известен еще в глубокой древности (1500–3000 гг. до

н.э.). Клиническое описание этого страдания было сделано Цельсом (30–50 гг. до н.э.), римским врачом Аретеусом Каппадокийским (30–90 гг. до н.э.), известным таджикским ученым Авиценной (1000 г. н.э.), Галеном, Парацельсом и др. Термин «диабет» (от греч. *diabaino* — протекать через что-либо) был введен Аретеусом Каппадокийским. Врачи древних времен считали, что при диабете жидкие вещества, введенные в организм, проходят через него и выделяются в неизменном виде.

Впервые по вкусу мочи разделил диабет на сахарный (*diabetes mellitus*) и несахарный, безвкусный (*diabetes insipidus*) Томас Уиллис в 1674 г. В 1773 г. Добсон установил, что сладкий вкус мочи при сахарном диабете обусловлен наличием в ней сахара. В 1688 г. Бруннер удалял у собак поджелудочную железу и наблюдал у них резкий голод и жажду, однако выводов о связи сахарного диабета с расстройством функции поджелудочной железы не сделал.

Открытие повышенного содержания сахара в крови при сахарном диабете принадлежит Амброзиани (1835). В 1855 г. Клод Бернар путем укола в дно IV желудочка мозга вызвал глюкозурию у животных. Этим он доказал участие нервной системы в регуляции углеводного обмена. П. Лангерганс (1869) открыл в поджелудочной железе скопление особых клеток — панкреатических островков, названных островками Лангерганса. Впервые на эндокринную роль островков Лангерганса указала русский ученый К.П. Улезко-Строганова в 1881 г.

Экспериментальные доказательства внутрисекреторного влияния поджелудочной железы на процессы углеводного обмена в организме были представлены О. Минковским и И. Мерингом в 1889–1892 гг. В 1889 г. эти ученые получили экспериментальный диабет путем удаления у собак поджелудочной железы. Позже, в 1892 г., О. Минковский пересадил депанкреатизированной собаке ее собственную поджелудочную железу под кожу и тем самым задержал развитие у нее диабета, который немедленно появлялся, как только удаляли трансплантат. В 1889–1900 гг. Л.В. Соболев (лаборатория И.П. Павлова) путем перевязки выводного протока поджелудочной железы впервые доказал,

что решающее значение в развитии сахарного диабета имеет повреждение панкреатических островков. При полной атрофии экзокринной части поджелудочной железы в результате перевязки ее выводного протока сахарный диабет не развивался. На основании этого Л.В. Соболев пришел к выводу, что перевязка выводного протока поджелудочной железы даст в будущем возможность получить из островков Лангерганса средство для регулирования углеводного обмена в организме. Гениальное предвидение Л.В. Соболева сбылось лишь через 20 лет. Канадские ученые Ф. Бантинг и Ч. Бест в 1921 г. выделили из поджелудочной железы новорожденного теленка инсулин (от лат. *insula* — остров). Впервые в нашей стране инсулин был получен в 1922 г. под руководством Г.Л. Эйгорна.

В 1936 г. Б. Хуссей впервые обнаружил, что в патогенезе сахарного диабета, помимо инсулина, играют роль также гормоны щитовидной железы, яичников, передней доли гипофиза. В 1942–1946 гг. Люботьер объяснил многие факты, касающиеся механизма действия сульфонилмочевинных препаратов при сахарном диабете. В 1955 г. англичанин Сэнджер установил молекулярное строение инсулина. Синтез человеческого кристаллического инсулина осуществили П. Катсояннис (США) в 1964 г., Х. Цан и соавт. (Германия) в 1965 г.

В 1972 г. под руководством Н.А. Юдаева и Ю.П. Швачкина в нашей стране был синтезирован инсулин, идентичный инсулину человека.

Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа. Сахарный диабет 1-го типа развивается вследствие аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы и как следствие развития абсолютной инсулиновой недостаточности. Согласно G.S. Eisenbarth (1986), в развитии СД 1 выделяют шесть последовательных стадий, которые медленно прогрессируют и переходят одна в другую: I стадия — генетическая предрасположенность; II стадия — воздействие провоцирующих факторов, которые инициируют начало аутоиммунных процессов в поджелудочной железе; III стадия — активные иммунологические процессы; IV стадия — прогрессивное снижение первой

фазы секреции инсулина с развитием НТГ; V стадия — клинически явный или манифестный сахарный диабет с остаточной секрецией инсулина; VI стадия — явный сахарный диабет с полной деструкцией β -клеток и абсолютной инсулиновой недостаточностью.

Первая стадия — генетическая предрасположенность обусловлена наличием определенных генов, ассоциированных с СД 1. Эта стадия реализуется менее чем у половины генетически идентичных близнецов и у 2–5% sibсов. Генетическая предрасположенность к СД 1 связана с несколькими генами, и в первую очередь с определенными генами HLA-системы. Антигены тканевой совместимости (HLA — *human leucocyte antigens*, антигены лейкоцитов человека) участвуют в распознавании чужеродной ткани и формировании иммунного ответа. Синтез белков HLA-системы определяется генами HLA, которые расположены на коротком плече 6-й хромосомы. Выделяют три класса генов HLA: I класс включает гены локусов A, B, C и открытые позже E, F, G; II класс — D-область (сублокусы DR, DP, DQ), III класс — факторы C2 и C4 комплемента, фактор пропердина BF, ген 21-гидроксилазы стероидов и ген фактора некроза опухолей. HLA-антигены I класса представлены на поверхности практически всех клеток организма и играют роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, в то время как белки тканевой совместимости II класса выражены преимущественно на клетках иммунной системы, макрофагах, эпителиальных клетках и играют основную роль в регуляции иммунного ответа. Локусы предрасположенности к СД 1 были сначала определены серологическими методами как гаплотипы DR3 и DR4. Позднее с появлением молекулярно-генетических методов был выявлен локус DQ. Важную роль в развитии СД 1 играют гены HLA-DQA1 и HLA-DQB1, для каждого из которых характерен полиморфизм, выражающийся в существовании множества аллельных вариантов.

У больных СД 1 наряду с повышенным содержанием DR3 и DR4 отмечено снижение частоты встречаемости антигенов Dw2/DR2 и B7, что позволило говорить о них как о факторах, предохраняющих от раннего развития диа-

бета. Действительно, в популяциях Северной Европы эти маркеры оказывают защитный эффект, но в ряде средиземноморских популяций защитную роль играет присутствие не DR2, а DR5. Оказалось, что в этих популяциях распределение подтипов DR2 носит различный характер.

Генетический риск СД 1 определяется не столько отдельными аллелями DQA1, DQB1 и DRB1, сколько их комбинациями. В табл. 5.1 приведен список вариантов гетеродимеров, кодируемых генами в цис- или трансположении и обеспечивающих либо предрасположенность, либо устойчивость к развитию СД 1.

Таблица 5.1

Комбинации молекул HLA-DQ, отвечающие за предрасположенность/устойчивость к СД 1 (Чистяков Д.А., Дедов И.И., 1999)

Комбинации HLA-DQ	Популяционная специфичность	Гаплотипы	Кодируются генами в положении
<i>Предрасполагающие</i>			
A1*0301 B1*0302	—	DR4-DQ8	Цис
A1*0501 B1*0201	—	DR3-DQ2	Цис
A1*0501 B1*0302	—	DR4-DQ8/ DR3-DQ2	Транс
A1*0301 B1*0201	—	DR4-DQ8/ DR3-DQ2	Транс
A1*0301 B1*0201	Негроиды	DR7-DQ2	Цис
A1*0301 B1*0402	—	DR4-DQ8/ DR8-DQ4	Транс
A1*0301 B1*0401	Японцы	DR4-DQ4	Цис
A1*0301 B1*0303	Японцы	DR9-DQ9	Цис
<i>Предохраняющие</i>			
A1*0102 B1*0602	—	DR2-DQ6	Цис
A1*0103 B1*0603	—	DR13-DQ6	Цис
A1*0301 B1*0301	—	DR4-DQ7	Цис
A1*0501 B1*0301	—	DR5-DQ7	Цис

Помимо генов HLA-DQ, за предрасположенность к СД 1 могут отвечать и другие гены HLA (рис. 5.1).

Из-за сильного неравновесия по сцеплению трудно оценить вклад каждого отдельного гена. Тем не менее для крайне полиморфных генов

DRB1, относящихся к классу II и содержащих 198 аллелей, четко охарактеризованы аллели предрасположенности и устойчивости к СД 1. Широкомасштабное сканирование генома человека выявило значительное количество других локусов предрасположенности к СД 1 на разных хромосомах. Участки хромосом, в которых находятся эти гены, называют диабетогенными локусами и обозначают аббревиатурой IDDM (от первых букв английского названия СД 1 — Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). В каждом локусе может быть несколько предрасполагающих генов. Сегодня известно 22 диабетогенных локуса. Некоторые из них указаны в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Важнейшие диабетогенные локусы

Локус	Где находится	Что в нем содержится
IDDM 1	Короткое плечо хромосомы 6	Гены HLA
IDDM 2	Короткое плечо хромосомы 11	Ген инсулина
IDDM 3	Длинное плечо хромосомы 15	Ген ИРФ-1
IDDM 4	Длинное плечо хромосомы 11	Гены разных белков, участвующих в иммунных реакциях
IDDM 7	Длинное плечо хромосомы 2	
IDDM 12	Длинное плечо хромосомы 2	

Роль разных диабетогенных локусов в создании генетической предрасположенности к СД 1 неодинакова. Среди них наиболее важным является локус IDDM 1, который находится на хромосоме 6p21 и обладает наивысшими значениями IS, т.е. отношения риска развития заболевания у потомков больных СД 1 к уровню общепопуляционного риска. Локус IDDM 1 отождествляется с генами HLA класса II. Гены II класса связаны с запуском аутоиммунных процессов при СД 1.

Вторым по значимости в развитии СД 1 является локус IDDM 2, расположенный на 11-й хромосоме. В этом локусе расположены гены инсулина, тирозингидроксилазы и ИРФ-II. Локус IDDM 2 определяет от 5 до 15% сегрегации с заболеванием СД 1. Следует подчеркнуть, что для развития заболевания необходимо наличие

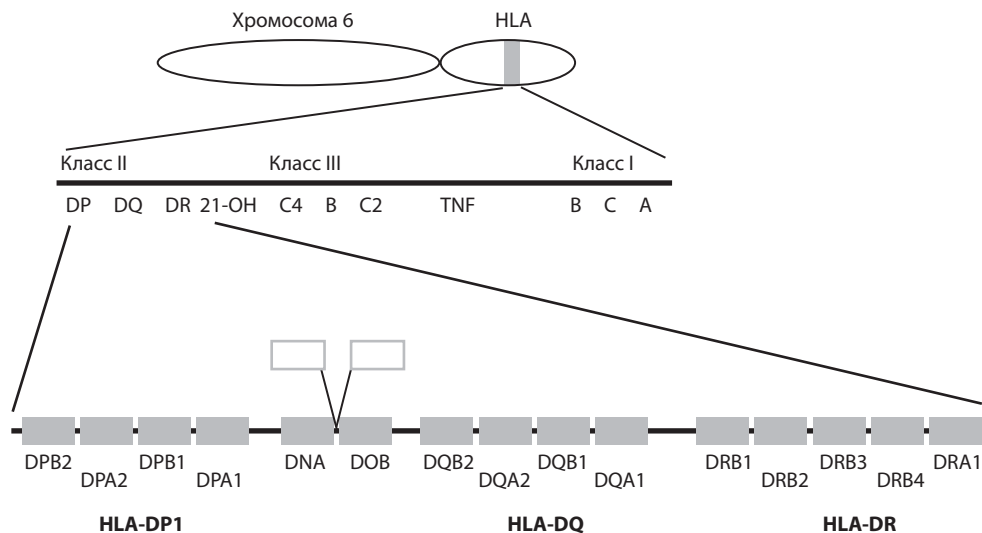


Рис. 5.1. Строение области хромосомы 6, содержащей гены главного комплекса гистосовместимости

аллелей генов системы HLA, предрасполагающих к развитию диабета, но их присутствие у определенного индивида еще не является достаточным для развития болезни. Предрасположенность к СД 1 опосредуется не только определенными аллелями системы HLA, но обязательно сочетается со многими другими генами.

Вторая стадия СД 1 характеризуется воздействием различных провоцирующих факторов, роль которых, однако, в настоящее время изучена недостаточно. Триггерами аутоиммунного процесса могут быть различные внешние факторы:

- 1) вирусные и другие инфекции (энтеровирусы, ретровирусы, вирус Коксаки, краснухи, эпидемического паротита, различные бактерии, грибки, паразиты);
- 2) токсические вещества (тяжелые металлы, нитраты/нитриты, некоторые лекарственные средства);
- 3) диетические составляющие (глютен, соя, коровье молоко, инсулин, глюкоза, антиоксиданты, чай, кофе);
- 4) ультрафиолетовая радиация, температура/сезонность и др.

Для СД 1 характерна сезонность заболеваемости. Подъем заболеваемости приходится на осенние и зимние месяцы с пиком в октябре и январе, что, вероятно, связано с возможно-

стью воздействия различных вирусных заболеваний на развитие диабета. В настоящее время считается, что у животных развитию сахарного диабета способствуют: вирус энцефаломиокардита, Коксаки, менинговирус 2-го типа, реовирус 1-го и 2-го типов, вирус краснухи. У человека в патогенезе СД 1 определенная роль отводится вирусу Коксаки В3 и В4, реовирусу 3-го типа, вирусу паротита, цитомегаловирусу и врожденной краснухи. Как правило, между вирусным заболеванием и началом диабета проходит определенный срок.

Роль вирусных инфекций в инициации аутоиммунных процессов продолжает изучаться. Полагают, что возможны два механизма взаимодействия вируса и β -клетки. Согласно первой теории вирус непосредственно инфицирует и уничтожает β -клетки. Такую модель изучают на животных, используя вирус энцефаломиокардита, который относится к семейству пикорнавирусов. Этот РНК-содержащий вирус реплицируется в β -клетках, что приводит к миграции макрофагов в панкреатические клетки с последующей секрецией различных цитокинов, оксида азота, которые разрушают оставшиеся β -клетки. Однако, как показали дальнейшие исследования, более важным условием в развитии СД в таких случаях является генетическая предрасположенность ткани островкового

аппарата к повреждению, вызываемому вирусной инфекцией. У определенных генетически предрасположенных к диабету линий животных инокуляция вируса энцефаломиокардита приводила к гипергликемии уже в острой фазе заболевания, тогда как у другой линии экспериментальных животных нарушения углеводного обмена под влиянием вирусной инфекции развивались менее регулярно.

Второй вариант повреждения вирусами β -клеток изучается с помощью вируса Kilham rat virus, относящегося к семейству парвовирусов и индуцирующего аутоиммунный процесс без инфицирования β -клеток. Этот ДНК-содержащий вирус реплицируется в ядрах делящихся клеток и соответственно проявляет предрасположенность к поражению лимфоидных органов (лимфоузлы, тимус, селезенка), а также кишечника, костного мозга, что приводит к активации покоящихся Т-лимфоцитов, специфичных к β -клеткам.

К развитию СД 1 могут предрасполагать различные факторы питания. При обследовании недавно заболевших СД 1 детей обнаружена дозозависимая связь между уровнем потребления в пищу животных белков, комплексов углеводов, нитрозаминов. Так, в ряде исследований было показано, что раннее включение белков коровьего молока в питание новорожденных может явиться фактором, инициирующим аутоиммунный процесс в β -клетках. Показано, что потребление коровьего молока до 3-месячного возраста повышает в дальнейшем в 13 раз заболеваемость диабетом среди лиц, имеющих HLA-антигены высокого риска. Наибольшее значение придается бычьему сывороточному альбумину, β -лактоглобулину и β -казеину, поскольку в момент манифестации СД 1 антитела к этим белкам обнаруживаются у большинства больных. Ключевым белком коровьего молока, провоцирующим аутоиммунный процесс против островковых клеток, считают бычий сывороточный альбумин. Сходство антител к бычьему сывороточному альбумину и антител к островковым клеткам, в частности к ICA69, лежит в основе гипотезы «антигенной мимикрии», когда внешний антиген включается в аутоиммунный процесс.

Провоцировать развитие СД 1 могут различные токсические факторы. К специфичным β -тропным токсичным веществам относят аллоксан, нитрозамин, стрептозотоцин. Стрептозотоцин и аллоксан при введении однократной высокой дозы вызывают селективный некроз β -клеток (модель токсического СД). Длительное введение стрептозотоцина в малых дозах приводит к развитию аутоиммунной реакции с последующей деструкцией панкреатических клеток. Эти вещества используют для индуцирования СД у животных (грызуны, кролики) в эксперименте.

Третья стадия СД 1 характеризуется развитием под влиянием провоцирующих факторов у лиц с генетической предрасположенностью активных иммунных процессов в островковых клетках поджелудочной железы. В результате этих аутоиммунных процессов развивается хронический аутоиммунный инсулит, который ведет к постепенной деструкции β -клеток. Эта стадия начинается за несколько лет до появления лабораторных и клинических симптомов заболевания. На этой стадии заболевания в крови могут быть обнаружены специфические аутоантитела к различным структурам β -клетки, что указывает на развитие активного аутоиммунного процесса. Могут быть обнаружены аутоантитела к инсулину (IAA), цитоплазме островковых клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2, IA2 β). Помимо указанных антител, при СД 1 в сыворотке крови больных выявляются и другие антитела к антигенам островка поджелудочной железы: цитотоксические, к проинсулину. Значимость и роль перечисленных аутоантител в деструкции β -клеток остается не полностью установленной. Многие исследователи считают, что указанные аутоантитела следует рассматривать как маркеры СД 1. Наибольшее прогностическое значение имеют антитела к глутаматдекарбоксилазе, особенно у лиц пожилого возраста. Показано, что антитела к глутаматдекарбоксилазе могут представлять аутоантиген и, естественно, иметь инициирующее значение в механизмах аутоиммунного процесса островков поджелудочной железы. Большинство же исследовате-

лей считают, что аутоантитела являются лишь свидетельством аутоиммунных процессов в организме и непосредственно не вовлечены в механизмы деструкции β -клеток.

У больных, страдающих СД 1, в сыворотке крови также определяются органоспецифические аутоантитела к тиреоглобулину, к тиреопероксидазе, к париетальным клеткам желудка, к внутреннему фактору Кастла, к клеткам коры надпочечника, антилимфоцитотоксические, к тубулину, активину, к иммуноглобулинам и неорганоспецифические аутоантитела: антиядерные, к гладкомышечным волокнам, фибробластам, ретикулярные и митохондриальные, а при лечении инсулином — антитела к экзогенному инсулину, глюкагону, соматостатину, панкреатическому полипептиду. Наличие этих антител позволяет характеризовать данное заболевание как системную иммунную дисфункцию.

Исследования последних лет доказали, что в основе нарушения нормальной регуляции иммунных ответов при сахарном диабете лежит неправильное функционирование субпопуляции Т-лимфоцитов. Так, A. Gessl и W. Waldhausl (1998) изучая активацию субпопуляций Т-клеток (CD4+, CD8+, CD25 α -цепь рецептора ИЛ-2, CD69 и экспрессию HLA-DR) у больных с вновь выявленным СД 1 длительностью в среднем 105 мес., установили, что экспрессия HLA-DR ограничивается среди CD4+ клетками памяти (CD45RA). Персистирующая экспрессия маркеров CD69 и HLA-DR, но не CD25, находящихся в циркуляции Т-клеток CD4+ и CD8+ у больных с длительным течением диабета, показывает на продолжающиеся иммунные процессы в организме. При СД 1 островки поджелудочной железы инфильтрованы в основном Т-лимфоцитами CD8+, которые являются цитотоксическими и ведут к деструкции β -клеток. Под влиянием внешних факторов (вирусы, фрагменты ДНК, различные экзогенные вещества и соединения) лимфоциты приобретают аномальную чувствительность к различным белкам островка поджелудочной железы, которые выступают в роли аутоантигенов, взаимодействуя с Т-лимфоцитами и образуя эпитопы с молекулами антигенов системы

HLA. Антигены взаимодействуют с Т-лимфоцитами, инициируя иммунный ответ, лишь после комплексования с молекулами II класса (DQD1*0302) HLA-системы. В зависимости от «собственного» или «чужеродного» белка на субпопуляции Т-лимфоцитов экспрессируется класс II-пептидный комплекс (антигенпредставляющие, или APC, клетки), и в зависимости от дополнительного воспалительного сигнала устанавливаются определенные взаимоотношения между APC-клетками и Т-лимфоцитами. Нарушение взаимодействия между этими клетками ведет к нерегулируемому активированию клеток иммунной системы и развитию аутоиммунного заболевания. Активирование аутореактивных Т-лимфоцитов служит потенциальной причиной деструкции β -клеток.

В эндокринных клетках островка поджелудочной железы развивается лимфоидная инфильтрация. Мононуклеарные клетки иммунной системы (макрофаги, Т-лимфоциты) участвуют в деструкции β -клеток путем непосредственного контакта или взаимодействием с различными веществами, продуцируемыми этими клетками (цитокины, свободные радикалы). К воспалительным цитокинам относятся ИЛ-1 β , ФНО- α , γ -интерферон. Важная роль отводится γ -интерферону, который повышает продукцию патологических антител, усиливает цитотоксическую активность Т и В-лимфоцитов, активирует макрофаги. Кроме того, этот цитокин индуцирует экспрессию антигенов I и II классов HLA на поверхностях клеток поджелудочной железы, что приводит к активации аутоиммунных процессов. Повреждение цитокинами β -клеток происходит также за счет активации процессов перекисного окисления и образования в островковых клетках цитотоксических альдегидов. Свободные радикалы инактивируют многие ферменты, молекулы которых содержат ионы металлов. При этом нередко формируется порочный круг. Так, оксидативный стресс приводит к снижению содержания внутриклеточного цинка, что, с одной стороны, активирует индуцируемую цитокинами аутоиммунную реакцию в островковых клетках, а с другой — снижает способность β -клеток продуцировать и секретировать инсулин, так

как цинк играет важную роль в синтезе и секреции инсулина. Также оксидативный стресс подавляет активность цинк-зависимых антиоксидантных ферментов. Кроме того, оксидативный стресс может способствовать подавлению реакции естественной цитотоксичности — цитотоксической деструкции клеток-мишеней, протекающей с образованием супероксидных и пероксидных анион-радикалов в результате одноэлектронного восстановления кислорода с участием катионов железа, что предрасполагает к развитию аутоиммунных процессов.

Цитокины и свободные радикалы способствуют развитию индуцированного апоптоза в β -клетках. Апоптоз — это генетически регулируемый программируемый процесс гибели клетки, при котором одиночная клетка удаляется из соответствующей ткани без повреждения архитектуры и функции данной ткани. Апоптоз стимулируется различными веществами, такими как свободные радикалы, ингибиторы транскрипции РНК, тепловой шок, цитокины, этанол, антитела к Fas-рецептору (белок, принадлежащий к семейству фактора некроза опухолей). Апоптоз протекает в две фазы: фаза обратимых изменений, при которых репарация клеток еще возможна, и фаза необратимых изменений, когда разрушение клеточных структур настолько выражено, что репарация уже невозможна и образуется апоптотическое тельце. В целом проблема индукции апоптоза при сахарном диабете имеет следующую структуру: а) спонтанный апоптоз, который заключается в снижении экспрессии антиапоптотических генов; б) индуцированный апоптоз; в) диабетический апоптоз — индукция апоптоза под действием гипергликемии, гиперлипидемии, окислительного стресса и прочих факторов, действующих при СД. Роль апоптоза в развитии СД 1 продолжается изучаться.

Важная роль в механизмах разрушения и гибели β -клеток в последние годы отводится оксиду азота (NO). Оксид азота — относительно нестабильный свободный радикал, период полужизни которого составляет несколько секунд. Продуктами окисления оксида азота являются нитраты и нитриты. Исходным продуктом для образования оксида азота является L-аргинин.

Последний под действием NO-синтазы превращается в L-цитрулин и оксид азота. В случае взаимодействия L-аргинина с эндотелиальной или нейрональной NO-синтазой образуется оксид азота, либо оказывающий прямое влияние на тонус периферических сосудов, либо участвующий в процессах передачи различных сигналов (в нервной и других системах). Уникальной цитотоксической и цитостатической функцией обладает оксид азота, образующийся под влиянием индуцированной NO-синтазы. Исследования последних лет показали, что активирование макрофагов, локализованных в островках поджелудочной железы, различными путями (взаимодействие с γ -интерфероном, фактором некроза опухолей и пр.) сопровождается высвобождением большого количества цитокинов (ИЛ-1) и оксида азота, которые индуцируют экспрессию NO-синтазы. Последняя, в свою очередь, действуя в β -клетках, способствует образованию NO из L-аргинина. Образование NO сопровождается значительным повышением количества нитритов, которые участвуют в повреждении β -клеток. Продукция NO может быть важным сигналом для апоптоза β -клетки.

Таким образом, механизм деструкции β -клеток поджелудочной железы сложен и длительное время активно обсуждались три модели патогенеза СД 1: Копенгагенская модель, Лондонская модель, Стенфордская модель. Последовательность патогенетических процессов в Копенгагенской модели была представлена следующим образом:

- а) инициация и деструкция β -клеток под влиянием различных факторов (вирусы, химические вещества) у лиц с генетической предрасположенностью;
- б) триггирование синтеза и высвобождения из макрофагов цитокина ИЛ-1;
- в) стимуляция секреции лимфокинов (γ -интерферон и фактор некроза опухолей) Т-хелперами под влиянием ИЛ-1;
- г) γ -интерферон и фактор некроза опухолей непосредственно принимают участие в разрушении β -клеток; причем γ -интерферон индуцирует экспрессию генов HLA II класса на клетках эндотелия капилляров, а ИЛ-1 увеличивает проницаемость капилляров и ин-

дуцирует экспрессию генов HLA I и II класса в островке поджелудочной железы, что и замыкает порочный круг деструкции новых β -клеток.

В Лондонской модели акцент отводился индукции генов HLA II класса на эндокринных клетках островка поджелудочной железы под влиянием фактора некроза опухолей и γ -интерферона при высокой концентрации ИЛ-1. Далее следует aberrантная экспрессия генов DR3 и DR4. При этих условиях Т-цитотоксические лимфоциты способствуют вместе с генами HLA I класса усилению β -клеточного киллерового механизма (макрофаг/естественный киллер).

В соответствии с вышесказанным современную концепцию разрушения β -клеток можно представить как последовательность взаимодействия различных внешних факторов (вирусы и др.), которые у генетически предрасположенных лиц вызывают активирование иммунокомпетентных клеток, повышение образования различных цитокинов, простагландинов, оксида азота и др., что в совокупности приводит к деструкции и гибели β -клеток и развитию СД 1.

Четвертая стадия СД 1 — стадия НТГ. Клинические симптомы в этой стадии, как и в предыдущих, отсутствуют. В результате постепенной деструкции β -клеток происходит снижение, а затем утрата 1-й фазы секреции инсулина, что выявляется при проведении перорального глюкозотолерантного теста.

Пятая стадия — манифестация явного сахарного диабета. В эту стадию основная масса β -клеток (85–90%) является погибшей. Остаточная секреция инсулина может сохраняться длительное время и определять клиническое течение заболевания.

Шестая стадия — явный сахарный диабет с абсолютной инсулиновой недостаточностью. Секреция эндогенного инсулина полностью отсутствует, не определяется даже базальный уровень С-пептида. Титр антител к инсулину, β -клеткам уменьшается или вовсе не определяется.

Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа. Сахарный диабет 2-го типа — мульт

тифакторное заболевание. Этиологическими факторами развития СД 2 являются некорригуемые факторы: генетические, демографические (пол, возраст, этническая принадлежность) и корригуемые факторы: ожирение, гиподинамия, избыточное питание, стресс, дефицитный фенотип.

Сахарный диабет 2-го типа — это заболевание с наследственной предрасположенностью. Роль наследственности в развитии СД 2 подтверждается семейным характером заболеваемости, высокой степенью конкордантности у однояйцевых близнецов (90–100%); многочисленными данными о заболеваемости СД 2 среди населения различных этнических групп. Риск развития СД 2 у ближайших родственников составляет 40%, что говорит о семейном характере этого заболевания. У детей риск заболевания составляет 50%, если болен отец и 35%, если больна мать. Доказательством генетической обусловленности СД 2 являются и многочисленные данные о распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, среди некоторых популяций заболеваемость СД 2 очень высока (индейцы Пима в штате Аризона (США) — 38%, урбанизированные микронезийцы о. Науру — 50%, а среди других — низкая (жители Скандинавии, Папуа — Новой Гвинеи — 5%).

Точный тип наследования для СД 2 неизвестен, но считается, что он является полигенным. Генетическая предрасположенность к развитию СД 2 опосредуется различными генами: генами, вовлеченными в секрецию инсулина (ген инсулина — локус 11-й хромосомы, гены глюкозных транспортеров GLUT-4 и GLUT-2 — 17-я хромосома, гены, контролирующие синтез белков АТФ-чувствительных калиевых каналов); генами, участвующими в регуляции секреции инсулина (ген рецептора желудочного ингибиторного полипептида, ген рецептора глюкагоноподобного пептида, ген рецептора к витамину D и др.); генами, участвующими в механизмах биологического действия инсулина (ген рецептора инсулина — 19-я хромосома, ген СИР1 и СИР2, ген островкового амилоидного полипептида и др.); другими генами (рецептора глюкагона, гликогенсинтетазы, ген протеинфосфата-

зы 1-го типа, гены аполипопротеина А1, А4, С3 и В и многими другими).

Важным открытием последних лет явилась также идентификация мутаций митохондриального гена как причина диабета. Митохондриальная ДНК, состоящая из 16 569 пар оснований, кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. Ее мутация обычно касается лейцина тРНК, или так называемой мутации tRNA^{Leu}(UUR). Впервые такая точечная мутация митохондриальной ДНК была описана при MELAS-синдроме (митохондриальная миопатия, лактатацидоз, энцефалопатия и инсультоподобные эпизоды). Ассоциированной частью указанного синдрома является наличие диабета с сенсорной потерей или без потери слуха.

Из внешних влияний ожирение — самый мощный фактор риска развития СД 2. Риск заболеть СД 2 увеличивается в 2 раза при наличии ожирения 1-й степени, в 5 раз — при ожирении 2-й степени и более чем в 10 раз — при наличии 3-й степени ожирения. 85–90% пациентов с СД 2 имеют ожирение, которое предшествовало развитию нарушений углеводного обмена. Особая роль в развитии СД 2 отводится абдоминальному ожирению с преимущественным отложением жира в брюшной полости, так как в висцеральном жире происходит более активный обмен липидов, чем в других жировых депо.

Висцеральная жировая ткань более чувствительна к катехоламининдуцируемому липолизу и менее чувствительна к антилиполитическому действию инсулина по сравнению с подкожной. Это связано с высокой концентрацией β -адренорецепторов и низкой плотностью рецепторов к инсулину в висцеральных адипоцитах, что приводит к более быстрой мобилизации из них СЖК. Избыточное поступление в печень СЖК, наблюдаемое при абдоминальном ожирении, усиливает продукцию глюкозы печенью и способствует развитию гипергликемии. Повышение концентрации СЖК в плазме, особенно после приема пищи, ведет к нарушению утилизации глюкозы. Кроме того, высокие концентрации СЖК подавляют секрецию инсулина в результате их «токсического» воздействия на β -клетки поджелудочной железы.

Эти механизмы могут быть критическим звеном, ведущим от ожирения к сахарному диабету. При развитии СД 2 возникающая гипергликемия способствует дальнейшему нарушению секреции инсулина β -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности. Ожирение рассматривается и как фактор риска развития инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии еще задолго до развития нарушений углеводного обмена. В ряде работ показано, что избыток массы тела закономерно сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, при этом наблюдается прямая корреляция со степенью ожирения и массой жира. Так, по данным С. Bogardus и соавт. чувствительность тканей к инсулину прогрессивно снижается при увеличении доли жира с 11 до 26% массы тела. При дальнейшем увеличении массы жира все пациенты могут быть определены как инсулинорезистентные.

Несмотря на гетерогенность СД 2 его патогенез обусловлен сочетанием двух основных факторов: инсулинорезистентностью и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. Вопросы первостепенности дисфункции β -клеток поджелудочной железы или снижения чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей в патогенезе СД 2 продолжают обсуждаться. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что СД 2 в подавляющем большинстве случаев развивается при сочетании этих двух фундаментальных патофизиологических дефектов.

Инсулинорезистентность (ИР) — это недостаточный биологический ответ клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. ИР определяется более чем у 80% лиц, имеющих высокий риск развития СД 2. Известно, что основными органами-мишенями для действия инсулина являются печень, мышечная и жировая ткань. Несмотря на значительные успехи в распознавании механизмов действия инсулина, точного, однозначного понимания причин развития ИР на молекулярном уровне до сих пор нет. Инсулинорезистентность тканей-мишеней может реализоваться на трех уровнях: пререцепторном, рецепторном, постре-

цепторном. Пререцепторный уровень включает в себя генетически детерминированную продукцию измененной малоактивной молекулы инсулина; неполную конверсию проинсулина в инсулин, что ведет к избытку малоактивного инсулина. Рецепторный уровень развития ИР: мутации гена инсулинового рецептора; снижение аффинности рецепторов к инсулину; недостаточное количество инсулиновых рецепторов (может быть как генетически обусловленным, так и приобретенным как компенсаторная реакция на гиперинсулинемию). Пострецепторный уровень развития ИР: снижение активности тирозинкиназы инсулинового рецептора; уменьшение числа внутриклеточных переносчиков глюкозы (GLUT-2, GLUT-4); снижение активности двух ключевых ферментов утилизации глюкозы: пируватдегидрогеназы и гликогенсинтетазы.

В ответ на ИР развивается компенсаторная гиперинсулинемия, благодаря которой уровень глюкозы остается в пределах нормы. Длительность компенсаторной функции островкового аппарата поджелудочной железы зависит от наличия определенных генетических и различных внешнесредовых факторов. Со временем β -клетки истощаются, что клинически проявляется развитием НТГ, а затем и явного СД 2. Известно, что β -клетки поджелудочной железы несут основную ответственность за поддержание в организме человека уровней глюкозы в достаточно узком диапазоне. Постоянная базальная секреция инсулина у здорового человека имеет место даже тогда, когда отсутствуют любые экзогенные стимулы для его выделения, и обеспечивает снижение продукции глюкозы печенью и уровня СЖК, повышение синтеза гликогена. В ответ на прием пищи происходит двухфазное выделение инсулина, характеризующееся наличием острых пиков, продолжающихся в среднем в течение 10 мин (первая фаза), с последующим постепенным повышением выделения инсулина (вторая фаза). Существует точка зрения, что эти две фазы в секреции фактически представляют два различных внутриостровковых пула инсулина. Несомненно, обе фазы секреции инсулина имеют значение для поддержания гомеостаза глюкозы, однако

в настоящее время значительно большее внимание уделяется именно первой, быстрой фазе инсулиновой секреции в ответ на прием пищи, нарушение которой присутствует уже на очень ранней стадии диабета. В целом у пациентов с СД 2 повышение секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку замедлено и ослаблено, а у некоторых инсулиновый ответ на прием пищи вообще отсутствует, что связано с прогрессирующим уменьшением функционального резерва β -клеток, которое имеет место уже в дебюте заболевания.

Факторы, влияющие на дисфункцию β -клеток: глюкозотоксичность, вызывающая структурные нарушения в β -клетках островков и снижение чувствительности периферических тканей к глюкозе; феномен липотоксичности, при котором деструкция β -клеток осуществляется при участии СЖК, которые усиливают свободнорадикальное окисление; снижение концентрации GLUT-2 на поверхности β -клеток, что приводит к уменьшению поступления глюкозы в них и снижению глюкозоопосредованной стимуляции выброса инсулина; дефицитный фенотип: недостаточное питание в период внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде приводит к замедленному развитию эндокринной функции поджелудочной железы и предрасположенности к СД 2 во взрослом состоянии. В нарушении секреции инсулина при сахарном диабете особая роль отводится амилину. Повышенный синтез и агрегация внутриклеточного амилина (амилоида) при СД 2 приводит к гибели β -клеток посредством апоптоза или некроза. Внеклеточный амилоид обладает цитотоксическим действием.

Таким образом, СД 2 проходит в своем развитии следующие стадии: 1) стадия инсулинорезистентности, способствующая снижению биологического действия инсулина; 2) стадия адаптации островкового аппарата поджелудочной железы к повышенным потребностям в инсулине, что сопровождается гиперплазией β -клеток; 3) стадия умеренной декомпенсации островкового аппарата поджелудочной железы, проявляющаяся нарушением гликемии натощак и нарушенной толерантностью к углеводам; 4) стадия выраженной декомпенсации

β -клеток, сопровождающаяся клиническим проявлением СД 2, требующим назначения диетотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП); 5) стадия выраженных структурных изменений β -клеток поджелудочной железы и недостаточности секреции инсулина, что требует назначения инсулинотерапии.

Необходимо отметить, что в последние годы многие авторы отмечают промежуточную форму между СД 1 и СД 2, или «двойной» диабет, «диабет 1^{1/2}», говорят о СД 1 и СД 2, как о разных фазах одного и того же заболевания. Появились такие термины, как LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых; LADY — латентный аутоиммунный диабет молодых. Латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых (LADA) представляет собой заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности.

Как следует из названия, в возникновении и развитии LADA решающую роль играет аутоиммунный характер поражения β -клеток поджелудочной железы. Но в отличие от острого инсулита при СД 1 у детей и подростков течение этого процесса у взрослых гораздо более медленное, что определяет постепенное и «мягкое» развитие симптомов инсулиновой недостаточности. Определение иммунного статуса у пациентов с LADA подтвердило наличие антител к островковым клетками (ICA) и глутаматдекарбоксилазе (GAD). Изучение прогностической значимости иммунологических показателей у взрослых больных с медленно прогрессирующим СД 1 выявило высокую степень корреляции между присутствием в крови этих антител и последующим развитием инсулиновой зависимости. Генетические исследования подтвердили наличие HLA-детерминант, общих для СД 1-го и 2-го типа. Однако эти гены скорее участвуют в развитии не классического СД 2, а одной из его форм, связанной с вялотекущим аутоиммунным процессом, который занимает промежуточное положение между классическими диабетом 1-го и 2-го типа.

Нарушения обмена веществ при сахарном диабете. *Нарушение углеводного обмена.* Вследствие дефицита инсулина при сахарном диабете в организме снижается проницаемость клеточных мембран для глюкозы в глюкозозависимых тканях, тормозится процесс фосфорилирования глюкозы и ее окисления, замедляется переход углеводов в жир, активируется глюконеогенез в печени. Все эти изменения обуславливают неполное потребление углеводов тканями и развитие гипергликемии. Гипергликемия нарастает и из-за повышения в условиях дефицита инсулина уровня сывороточных концентраций контринсулиновых гормонов — глюкагона, кортизола, адреналина, СТГ, которые усиливают продукцию глюкозы в печени за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете приводит к развитию гиперлактацидемии. Поступление из тканей в кровь молочной кислоты увеличивается вследствие преобладания анаэробного окисления глюкозы. Гиперлактацидемия является следствием повышенного поступления в кровь молочной кислоты из скелетных мышц, селезенки, стенок кишечника, почек и легких. Увеличение поступления молочной кислоты из тканей в кровь преобладает над ресинтезом ее в гликоген печени, что поддерживает гиперлактацидемию. Уровень молочной кислоты у больных сахарным диабетом достигает 1,843 ммоль/л (16,6 мг%), тогда как у здоровых людей составляет 0,62–1,33 ммоль/л (5,6–12 мг%).

Одним из проявлений нарушения углеводного обмена при сахарном диабете является глюкозурия. В моче здорового человека сахара нет, так как он полностью реабсорбируется почечными канальцами из протекающей через них первичной мочи. Реабсорбция глюкозы может происходить только после ее фосфорилирования, что осуществляется ферментом гексокиназой. После фосфорилирования глюкоза может поступать из почек в кровь лишь в том случае, если на нее воздействует фосфатаза. По мере нарастания алиментарной гипергликемии увеличивается и фильтрация в клубочках почек, а также реабсорбция в канальцах. Увеличение реабсорбции обусловлено повышением ак-

тивности почечной гексокиназы и фосфатазы до определенного предела. При инсулиновой недостаточности вследствие нарушения фосфорилирования глюкозы реабсорбция ее снижается, что наблюдается и при относительно невысокой гипергликемии.

Гипергликемия ведет к обезвоживанию тканей вследствие повышения осмотического давления крови. В результате обезвоживания тканей возникает жажда (полидипсия), нарушается нормальный клеточный обмен и усиливается диурез (полиурия). К полиурии приводит также повышение осмотического давления мочи. Последнее обусловлено, с одной стороны, глюкозурией, а с другой — выделением с мочой продуктов белкового и липидного обмена (кетоновые тела и др.).

Нарушение липидного обмена возникает при сахарном диабете чаще вторично, в результате первичных изменений в обмене углеводов. Вследствие дефицита инсулина нарушается гликолитический путь распада глюкозы, что приводит к снижению образования α -глицеринфосфорной кислоты, необходимой для синтеза триглицеридов. Это влечет за собой торможение липогенеза и ресинтеза триглицеридов в жировой ткани, печени и легких с последующим преобладанием липолитической активности и усилением выхода из жировой ткани СЖК. Увеличение содержания СЖК в крови при сахарном диабете является компенсаторной реакцией, позволяющей использовать их для энергообеспечения организма в цикле трикарбоновых кислот. Усилению липолитической активности жировой ткани при СД способствует также активация контринсулиновых гормонов (СТГ, ТТГ, адреналин, АКТГ, глюкагон), которые активизируют липолиз и тормозят синтез триглицеридов в жировой ткани. Нередко при сахарном диабете развивается дислипидемия, так как активация липолиза сопровождается усилением синтеза холестерина в печени. Это объясняется тем, что образующиеся в повышенном количестве ацетоуксусная кислота и ацетил-КоА, являющиеся сырьем для образования холестерина, усиленно переходят в холестерин вследствие нарушения их ресинтеза и окисления в цикле Кребса. Гиперхолестеринемия мо-

жет зависеть не только от повышенного синтеза холестерина (ХС), но и от недостаточного его распада. Уровень гиперхолестеринемии зависит и от степени компенсации СД. При компенсированном СД гиперхолестеринемия умеренная, в период декомпенсации концентрация ХС резко возрастает.

Гиперлипидемия служит одной из причин развития жировой инфильтрации печени. Ожирение печени наступает лишь в том случае, если при дефиците инсулина одновременно усиливается поступление жира в печень из жировых депо в виде СЖК и триглицеридов (ТГ) и нарушается окисление и выход жира из печени. Развитию жировой инфильтрации способствует обеднение печени гликогеном, недостаточность пищевых факторов, избыточная продукция СТГ и другие факторы.

Одним из тяжелых нарушений липидного обмена при СД является кетоз. Непосредственной причиной кетоза становится избыточное поступление СЖК в печень. Усиление β -окисления СЖК вызывает перегрузку транспортной ацетил-карнитиновой системы, что приводит к образованию из не включившихся в цикл Кребса ацетил-КоА недоокисленных продуктов распада СЖК — кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной кислоты, β -гидроксиацетил-кислоты). Скорость образования кетоновых тел начинает превышать скорость утилизации и почечной экскреции, вследствие чего развивается гиперкетонемия и кетонурия. Некоторое количество кетоновых тел выводится с выдыхаемым воздухом, часть — с мочой вместе с ионами натрия и магния, усиливая осмотический диурез и дегидратацию организма. После истощения буферного резерва кислотно-щелочное равновесие организма нарушается и возникает метаболический ацидоз. Резкий кетоз приводит к угнетению ферментных систем головного мозга с последующим развитием диабетической комы. Высокая концентрация кетоновых тел в крови угнетает также и функцию ретикулогистиоцитарной системы, что снижает защитные свойства организма. Развитию кетоза способствует обеднение печени гликогеном, избыточная продукция СТГ, интоксикация, голодание, анемии.

Возможность развития кетоза при СД определяется степенью инсулиновой недостаточности. Так, при абсолютном дефиците инсулина при СД 1 активация липолиза более выражена, что неизбежно приводит к накоплению кетонных тел и развитию метаболического ацидоза. При относительной инсулиновой недостаточности, которая имеется при СД 2, липотропный и антилиполитический эффект инсулина значительно превышает его глюкозотропный эффект, поэтому выраженной стимуляции липолиза и развития кетоза не отмечается.

Нарушение белкового обмена. Вследствие дефицита инсулина наряду с нарушением углеводного и липидного обмена происходит и нарушение обмена белков. Это проявляется в ослаблении их синтеза и большим использованием в качестве источника энергии. Торможение синтеза белков из аминокислот является предпосылкой для образования из них углеводов. Образование углеводов из белков (глюконеогенез) при СД значительно увеличивается. Усиление глюконеогенеза за счет белков, стимулируемое недостаточным использованием глюкозы крови, осуществляется как за счет активации секреции глюкокортикоидов, индуцирующих синтез ключевых ферментов глюконеогенеза — аминотрансфераз, глутаматдегидрогеназы, ферментов превращения пирувата в фосфоенолпируват, так и в результате снижения репрессивного действия по отношению к синтезу этих ферментов инсулина.

В процессе превращения белков в углеводы образуются аммиак, мочевина и другие продукты распада. В связи с этим при нелеченом и декомпенсированном СД возникает гиперазотемия с последующей гиперазотурией. Последняя обусловлена усиленным образованием аммиака как в печени, так и в почках из глутамина.

Изменение нейроэндокринной регуляции обменных процессов приводит при СД и к нарушению белкового состава плазмы крови. Это выражается в уменьшении содержания альбуминов, повышении α_2 -, β - и γ -глобулинов. Нарушается обмен гликопротеидов, что проявляется в повышении в сыворотке крови уровня α_2 -гликопротеидов, а также гексоз, связанных с белками.

Нарушение всех видов обмена ведет при СД к понижению сопротивляемости к инфекциям и ослаблению иммунных свойств организма. Изменение углеводного, липидного и белкового обмена является одной из главных причин развития поздних диабетических осложнений (ангиопатий, нейропатии).

Патологическая анатомия. Макроскопически поджелудочная железа может быть уменьшена в объеме, сморщена. Изменения в ее секреторном отделе непостоянны (атрофия, липоматоз, кистовидное перерождение, кровоизлияния и т.д.) и возникают обычно в пожилом возрасте. Гистологически при СД 1 находят лимфоцитарную инфильтрацию островков поджелудочной железы (инсулиты). Последние обнаруживают преимущественно в тех островках, которые содержат β -клетки. По мере увеличения длительности заболевания находят прогрессирующее разрушение β -клеток, их фиброз и атрофию, псевдоатрофические островки без β -клеток. Отмечают диффузный фиброз панкреатических островков (чаще при сочетании СД 1 с другими аутоиммунными заболеваниями). Нередко наблюдают гиалиноз островков и накопление гиалиновых масс между клетками и вокруг кровеносных сосудов. Отмечают очаги регенерации β -клеток (на ранних стадиях болезни), которые полностью исчезают с увеличением сроков болезни. При СД 2 наблюдают некоторое уменьшение количества β -клеток. В ряде случаев изменения в островковом аппарате связаны с характером основного заболевания (гемохроматоз, острый панкреатит и т.д.).

Морфологические изменения в других железах внутренней секреции непостоянны. Могут быть уменьшены размеры гипофиза, околощитовидных желез. Иногда в гипофизе возникают дегенеративные изменения с уменьшением количества эозинофильных, а в ряде случаев и базофильных клеток. В яичках возможен пониженный сперматогенез, а в яичниках — атрофия фолликулярного аппарата. Нередко отмечаются микро- и макроангиопатии. В легких иногда определяются туберкулезные изменения. Как правило, наблюдается гликогенная инфильтрация почечной паренхимы. В некоторых случаях выявляются специфичные для са-

харного диабета узелковый гломерулосклероз (интеркапиллярный гломерулосклероз, синдром Киммельстила—Уилсона) и канальцевый нефроз. Могут наблюдаться изменения почек, свойственные диффузному и экссудативному гломерулосклерозу, артериолосклерозу, пиелонефриту, некротическому папиллиту, которые сочетаются с сахарным диабетом чаще, чем с другими заболеваниями. Узелковый гломерулосклероз встречается примерно у 25% больных СД (чаще при СД 1) и коррелирует с его длительностью. Заболевание характеризуется микроаневризмами, организованными в гиалиновые узелки (узелки Киммельстила—Уилсона), расположенные на периферии или в центре клубочка, и утолщением базальной мембраны капилляров. Узелки (со значительным количеством ядер мезангиальных клеток и гиалиновым матриксом) суживают или полностью закупоривают просвет капилляров. При диффузном гломерулосклерозе (интракапиллярном) наблюдают утолщение базальной мембраны капилляров всех отделов клубочков, уменьшение просвета капилляров и их окклюзию. Обычно обнаруживают сочетание изменений в почках, свойственных как диффузному, так и узелковому гломерулосклерозу. Полагают, что диффузный гломерулосклероз может предшествовать узелковому. При канальцевом нефрозе отмечают накопление вакуолей, содержащих гликоген, в эпителиальных клетках, чаще проксимальных канальцев, и отложение в их цитоплазматических мембранах ПАС-положительных веществ (гликопротеиды, нейтральные мукополисахариды). Степень выраженности канальцевого нефроза коррелирует с гипергликемией и не соответствует характеру нарушений функций канальцев. Печень нередко увеличена, блестящая, красновато-желтого (вследствие инфильтрации жиром) цвета. Иногда наблюдается цирроз печени. Бывает гликогенная инфильтрация ЦНС и других органов.

У умерших от диабетической комы при патологоанатомическом исследовании обнаруживают липоматоз, воспалительные и некротические изменения в поджелудочной железе, жировую дистрофию печени, гломерулосклероз, явления остеомаляции, кровотечения в ЖКТ,

увеличение и гиперемию почек, а в ряде случаев — инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, эмболию легочной артерии, воспаление легких. Отмечают отек мозга, нередко без морфологических изменений в его ткани.

Литература

- Аметов А.С.* Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Рус. мед. журн. — 2003. — № 27. — С. 1477–1480.
- Аметов А.С.* Нарушения жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2-го типа: Учебное пособие. — М., 2002. — 28 с.
- Балаболкин М.И., Дедов И.И.* Генетические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2000. — № 1. — С. 2–11.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Чазова Т.Е.* Современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения сахарного диабета: Пособие для врачей. — М., 2004. — 172 с.
- Один В.И., Цыган В.Н.* Сахарный диабет тип 1: иммунопатофизиология, диагностика, лечение. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 32 с.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Тимофеев А.В., Петрайкина Е.Е., Коломина И.Г.* Гены предрасположенности к сахарному диабету типа 1 // Диабет. Образ жизни. — 2007. — № 1. — С. 3–8.
- Шестакова М.В.* Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете 2-го типа: Пособие для врачей. — М.: Медицина для Вас, 2007. — 36 с.
- Butler A.E., Jonson J., Banner-Weir S. et al.* Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 1192–1198.
- Donath M.Y., Ehses J.A.* Type 1, type 1.5 and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103. — P. 12217–12218.
- Froguel P., Velho G.* Genetic determinants of type 2 diabetes // *Rec. Prog. Horm. Res.* — 2001. — Vol. 56. — P. 91–105.
- Guillausseau P.J., Meas T.* Abnormalities in insulin secretion // *Diabet. Met.* — 2008. — Vol. 34 (2). — P. 43–48.
- Hull R.L., Westermarck G.T. et al.* Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *J. Clin. Endocr. Met.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3629–3643.
- Kaneto H., Kawamori D. et al.* Oxidative stress and pancreatic β -cell dysfunction // *Am. J. Ther.* — 2005. — Vol. 12. — P. 529–533.
- Lee S.C., Perwaiz S.* Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus // *Int. J. Biochem.* — 2007. — Vol. 39 (3). — P. 497–504.

Guardado-Mendoza R. et al. Pancreatic islet amyloidosis, β -cell apoptosis and α -cell proliferation and determinants of islet remodeling in type 2 diabetic baboons // PNAS. — 2009. — Vol. 106 (33). — P. 13992–13997.

Weiss M.A. Proinsulin and the genetics of diabetes mellitus // J. Biol. Chem. — 2009. — Vol. 284 (29). — P. 19159–19163.

5.2.3. Классификация сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Рост знаний, относящихся к области этиологии и патогенеза СД, определил необходимость пересмотра номенклатуры, диагностических критериев и классификации диабета. В связи с чем в 1995 г. был создан Международный экспертный комитет по диагностике и классификации сахарного диабета ВОЗ, который разработал единообразную терминологию и функциональную рабочую классификацию, которая отражает современный уровень знаний о заболевании.

Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

I. Сахарный диабет 1-го типа (деструкция β -клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина).

A. Иммуноопосредованный.

B. Идиопатический.

II. Сахарный диабет 2-го типа (с преобладающей инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью до преобладающих секреторных дефектов инсулина с инсулинорезистентностью или без нее).

III. Другие специфические типы СД.

A. Генетические дефекты функции β -клеток:

- 1) 20-я хромосома, HNF-4 α (ранее MODY-1);
- 2) 7-я хромосома, глюкокиназа (ранее MODY-2);
- 3) 12-я хромосома, HNF-1 α (ранее MODY-3);
- 4) 13-я хромосома, IPF-1 (ранее MODY-4);
- 5) 12-я хромосома, HNF-1 β (ранее MODY-5);
- 6) 2-я хромосома NEUROD1 (MODY-6);
- 7) митохондриальная ДНК;
- 8) другие.

B. Генетические дефекты в действии инсулина:

- 1) инсулинорезистентность типа A;
- 2) лепречаунизм;

3) синдром Рабсона—Менденхолла;

4) липоатрофический диабет;

5) другие.

B. Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы:

1) панкреатит;

2) травма/панкреатэктомия;

3) неопластический процесс;

4) кистозный фиброз;

5) гемохроматоз;

6) фиброкалькулезная панкреатопатия;

7) другие.

G. Эндокринопатии:

1) акромегалия;

2) синдром Кушинга;

3) глюкагонома;

4) феохромоцитомы;

5) тиреотоксикоз;

6) соматостатинома;

7) альдостерома;

8) другие.

D. Диабет, индуцированный лекарствами или другими химическими веществами:

1) вакор;

2) пентамидин;

3) никотиновая кислота;

4) глюкокортикоиды;

5) тиреоидные гормоны;

6) диазоксид;

7) β -адреноблокаторы;

8) тиазиды;

9) дилантин;

10) α -интерферон;

11) другие.

E. Инфекции:

1) врожденная краснуха;

2) цитомегаловирус;

3) другие.

Ж. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:

1) синдром «ригидного человека» (stiff-man);

2) антитела к инсулиновым рецепторам;

3) антитела к инсулину;

4) другие.

З. Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с сахарным диабетом:

1) синдром Дауна;

2) синдром Клайнфелтера;

- 3) синдром Тернера;
- 4) синдром Вольфрама;
- 5) атаксия Фридрейха;
- 6) хорея Гентингтона;
- 7) синдром Лоренса—Муна—Бидля;
- 8) миотоническая дистрофия;
- 9) порфирия;
- 10) синдром Прадера—Вилли;
- 11) другие.

IV. Гестационный сахарный диабет.

Класс, или форма, называемая СД 1, охватывает подавляющее большинство случаев, которые первично обусловлены деструкцией панкреатических β -клеток и при которых имеется склонность к кетоацидозу. Эта форма включает случаи, относящиеся в настоящее время к аутоиммунному процессу, а также те, чья этиология неизвестна. К нему не относят те формы деструкции или недостаточности β -клеток, для которых могут быть определены другие, неаутоиммунные, причины (например, кистозный фиброз). В то время как большинство случаев СД 1 характеризуется наличием аутоантител к островковым клеткам или к инсулину, у ряда пациентов признаки такого аутоиммунного процесса отсутствуют, и эти случаи классифицируются как идиопатический 1-й тип. Ранее считалось, что идиопатический СД 1 встречается только у пациентов африканского и азиатского происхождения. Однако в последние годы появились данные о том, что сахарный диабет с клинической картиной, свойственной 1-му типу, но не имеющий маркеров аутоиммунного поражения β -клеток, встречается, хотя и в очень незначительном количестве, у пациентов европеоидной расы. Предполагают, что пусковым механизмом поражения β -клеток при идиопатическом СД 1 являются вирусные инфекции, хромосомные аномалии, поражение экзокринного аппарата поджелудочной железы.

Класс, или форма, называемая СД 2, включает преобладающую форму диабета, которая является результатом инсулинорезистентности и дефекта секреции инсулина. Полагают, что существует много различных причин этой формы диабета, и, вероятно, в будущем в результате идентификации специфических патогенетических и генетических дефектов будет

возможна их лучшая дифференцировка и более четкая субклассификация этой формы СД.

Диабет беременных (гестационный сахарный диабет) диагностируется в тех случаях, когда любая степень НТГ первично возникает или выявляется во время беременности. Таким образом, гестационный сахарный диабет — это все нарушения углеводного обмена, включая НТГ при беременности и собственно гестационный диабет. Основанием для этого являются исследования различных авторов, показавших, что диагностические критерии, используемые для диагноза гестационного СД, включают и случаи, сопровождающиеся гипергликемией, которая не соответствует критериям СД при отсутствии беременности.

Диабет типа MODY относят к другим специфическим типам диабета. К этой группе причислены также те виды СД, в патогенезе которых четко установлена причина заболевания, обусловленная нарушением определенных генов. Развитие диабета в таких случаях сочетается с моногенным дефектом функции β -клеток.

К другим формам диабета относятся также описанные семейные случаи СД, протекающие с клинической картиной СД 2 и обусловленные мутантными или аномальными инсулинами («чикагский инсулин» — мутация инсулина, в молекуле которого фенилаланин в положении В25 заменен на лейцин (Фен→Лей); «лос-анджелесский инсулин», в молекуле которого фенилаланин в положении В24 заменен на серин (Фен→Сер); «инсулин Вакаяма», в молекуле которого в положении А3 аминокислота валин заменена на лейцин (Вал→Лей); мутации, вызывающие нарушение конверсии проинсулина в инсулин и приводящие к образованию интермедиатных форм инсулина (интермедиат 1 или 2), которые в основном секретируются и циркулируют в системном кровообращении, обладая при этом лишь 5–10% биологической активности нативного инсулина).

К генетическим дефектам действия инсулина следует относить: 1) резистентность к инсулину типа А; 2) лепречаунизм; 3) синдром Рабсона—Менденхолла; 4) липоатрофический диабет; 5) другие. Установлено, что развитие диабета в перечисленных случаях обуслов-

лено генетическими нарушениями, связанными с периферическим действием инсулина, что является следствием мутаций гена рецепторов инсулина. Нарушения углеводного обмена при подобных состояниях клинически могут протекать с различной степенью выраженности: от умеренной гиперинсулинемии и гипергликемии до клинических форм сахарного диабета. Синдром Рабсона—Менденхолла и лепречаунизм, встречающиеся в детском возрасте, проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину, что обусловлено мутациями гена рецептора к инсулину.

Доказано, что определенные вирусные инфекции (врожденная краснуха, коксаки В3 и В4, цитомегаловирус, эпидемический паротит, аденовирус и др.) могут сочетаться со значительной деструкцией β -клеток и иметь непосредственное влияние на развитие СД. Необходимо подчеркнуть, что большинство таких больных имеют гены HLA и иммунологические маркеры, характерные для СД 1.

В представленной классификации рекомендуется выделить в самостоятельную группу СД, который может встречаться и при некоторых иммунологических заболеваниях, и эту группу предложено обозначать как «необычные формы инсулинозависимого диабета». Патогенез и этиология этих иммунологических заболеваний отличается от процессов, которые выявляются при СД 1. К таким заболеваниям относятся синдром обездвиженности, аутоиммунные заболевания ЦНС, при которых почти у 50% больных развивается СД и выявляются в высоком титре антитела к глютаматдекарбоксилазе. Красная волчанка и некоторые другие системные заболевания сочетаются с наличием аутоантител к рецепторам инсулина, которые могут быть причиной сахарного диабета. Антиинсулиновые аутоантитела к рецепторам инсулина, которые выявляются у больных с пигментно-сосочковой дистрофией кожи (*acanthosis nigricans*), являются причиной выраженной резистентности к инсулину. Некоторые авторы называют такое состояние синдромом инсулиновой резистентности типа В.

Известно, что многие генетические синдромы могут сочетаться с нарушением углеводно-

го обмена. В этой связи, как и в предыдущих классификациях, предлагается выделить отдельную группу «Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом». Это относится к заболеваниям, развитие которых связано с нарушением определенных хромосом: синдром Дауна, синдром Шерешевского—Тернера, синдром Клайнфелтера, атаксия Фридрейха, хорей Хантингтона, синдром Лоренса—Муна—Бидля, синдром Прадера—Вилли, порфирия, миотоническая дистрофия и др. Синдром Вольфрама сочетается с инсулиндефицитным диабетом, снижением или отсутствием на аутопсии β -клеток в поджелудочной железе.

В новой классификации класс «нарушенной толерантности к глюкозе» (скрытой или латентной) отсутствует, так как это состояние может встречаться при различных гипергликемических нарушениях, что само по себе не является еще собственно диабетом. Эксперты ВОЗ считают, что термин «нарушенная толерантность к глюкозе» следует понимать как стадию «нарушенной регуляции глюкозы».

Сахарный диабет подразделяют также по степени тяжести. Тяжесть заболевания устанавливают на основании динамики наблюдения, т.е. развития болезни с начала до определенного момента в настоящем. Сахарный диабет может быть легкой, средней и тяжелой формы. Степень тяжести СД определяется наличием и степенью выраженности поздних диабетических осложнений (микро-, макроангиопатия, нейропатия). Для СД 2 характерно 3 степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая. Легкая степень — у пациента нет диабетических осложнений и диабет корректируется диетой и физическими нагрузками. Средняя степень — диабет не корректируется диетой и физическими нагрузками, необходимо назначение ПСП и/или инсулина, имеются начальные стадии диабетических осложнений (ретинопатия I–II стадии, нефропатия I–III стадии, начальные проявления нейропатии). Тяжелая степень — у больного выявляются тяжелые диабетические осложнения (нефропатия IV–V стадии, ретинопатия III стадии, трофические язвы, гангрена и ампутация конечностей, инфаркт, инсульт, тяжелые

формы энцефалопатии и вегетативной нейропатии). При этом тяжелая степень СД 2 при наличии соответствующих осложнений может быть установлена пациенту, компенсация диабета у которого достигается только диетой.

Для сахарного диабета 1-го типа характерны две степени тяжести: средняя и тяжелая. При впервые выявленном СД 1 пациенту устанавливают среднюю степень тяжести. В дальней-

шем степень тяжести диабета определяется так же, как и при СД 2.

В течении СД выделяют фазы: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Существуют критерии клинической и метаболической компенсации. Критериями клинической компенсации являются: отсутствие жалоб, связанных с СД, нормализация массы тела (за исключением пациентов, страдающих ожирением),

Таблица 5.3

Контрольные параметры (цели лечения) при СД 1 (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Параметр	Целевой уровень		
	Оптимальный	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Контроль глюкозы крови, ммоль/л			
НbA _{1c} (%) при норме 6%	≤ 6,1	6,2–7,5	> 7,5
Самоконтроль глюкозы капиллярной крови	натощак	4,0–5,0	> 6,5
	после еды (пик)	4,0–7,5	> 8,5
	перед сном	4,0–5,0	> 7,5
Контроль липидов, ммоль/л	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
Общий холестерин	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВП	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Триглицериды	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Контроль АД при нормальной экскреции альбумина, мм рт. ст.	135/85		
При сниженной экскреции альбумина < 130/80 мм рт. ст. и ниже, если возможно			

Таблица 5.4

Контрольные параметры (цели лечения) при СД 2 (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Параметр	Целевой уровень		
	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
Контроль глюкозы крови, ммоль/л			
НbA _{1c} (%) при норме 6%	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Самоконтроль глюкозы капиллярной крови	натощак	> 5,5	> 6,0
	после еды (пик)	< 7,5	> 9,0
Глюкоза плазмы венозной крови	натощак	> 6,0	> 7,0
	после еды (пик)	< 7,5	> 9,0
Контроль липидов, ммоль/л	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
Общий холестерин	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВП	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Триглицериды	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Контроль АД, мм рт. ст.	< 140/85	—	—
<i>Дополнительная цель:</i> прекращение курения или уменьшение насколько возможно			

восстановление трудоспособности у взрослых, нормальная интенсивность роста у детей, отсутствие прогрессирования поздних диабетических осложнений. Критерии метаболической компенсации СД 1 представлены в табл. 5.3. Критерии метаболической компенсации СД 2 представлены в табл. 5.4.

До недавнего времени приведенные выше классификации СД по степени тяжести и фазе течения находили свое отражение в формулировке диагноза СД. С 2011 г. рабочей группой по разработке «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендовано степень тяжести и компенсацию (декомпенсацию) в диагнозе не указывать, так как они определяются отраженными в диагнозе осложнениями.

Однако мы считаем целесообразным представить эти данные в настоящем руководстве, так как их знание необходимо практическим врачам-эндокринологам, врачам других специальностей, особенно начинающим свою деятельность, для выбора правильной тактики лечения пациента с СД, а также для проведения трудовой экспертизы.

Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой — 4-е изд., доп. — М., 2009.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой — 5-е изд., доп. — М., 2011.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Чазова Т.Е. Современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения сахарного диабета: Пособие для врачей. — М.: Медицина для Вас, 2004. — 172 с.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (1). — P. 43–48.
- Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 20. — P. 1057–1058.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva, WHO, 1999.

5.2.4. Клиническая картина и диагностика сахарного диабета (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, жажду (полидипсия), обильное и учащенное мочеиспускание (полиурия и поллакиурия), повышенный аппетит (полифагия) или его снижение, слабость, похудение, зуд кожи (иногда в области гениталий), нарушение сна и снижение работоспособности. Жажда возникает вследствие обезвоживания тканей в результате повышения осмотического давления в крови и его влияния на ЦНС. Нарушается нормальный клеточный обмен, и усиливается диурез. К полиурии приводит также и повышение осмотического давления мочи. Последнее обусловлено, с одной стороны, глюкозурией, а с другой (при декомпенсации сахарного диабета и его осложнений) — выделением с мочой продуктов белкового и липидного обмена (кетоновые тела и др.). Дефицит инсулина ведет к сдвигу обменных процессов в сторону катаболизма, усиливается распад белков, липолиз. Нарушение утилизации глюкозы тканями (прежде всего мышечной и жировой) и потеря глюкозы с мочой ведет к дефициту энергии в организме, что сопровождается похудением при повышенном аппетите, слабостью, снижением работоспособности. Особенности течения и клинические проявления сахарного диабета зависят от его типа.

Особенности течения сахарного диабета 1-го типа. Начало иммуноопосредованного СД 1, как правило, чрезвычайно быстрое, нередко катастрофическое, вплоть до развития кетоацидотической комы. Этот диабет обычно развивается в детском и подростковом возрасте, но может начинаться в любом возрасте, даже на 8-м или 9-м десятке жизни. Во многих случаях выявляется сезонность заболевания (весенне-зимний и осенний период, которые обычно сопровождаются увеличением заболеваемости сезонными вирусными инфекциями). Более 80% больных обращаются к врачу не позже чем через 3 нед. после появления симптомов заболевания. Однако в ряде случаев (некритичное отношение к своему состоянию, позднее обращение к вра-

чу, более стертое начало заболевания, особенно у детей и подростков) заболевание диагностируется на стадии развития кетоацидотического состояния или даже комы. В 20% случаев первыми проявлениями СД 1 оказываются диабетический кетоацидоз или кетоацидотическая кома. Первыми симптомами СД 1 у детей часто бывают похудение при хорошем или даже повышенном аппетите, нередко тошнота. У маленьких детей часто наблюдается ночное и дневное недержание мочи, моча бесцветная, оставляет на белье «бесцветные» пятна. Для детей особенно характерны кожные инфекции, в том числе кандидоз промежности у девочек. Снижение скорости роста наблюдается у 5–10% больных СД 1 детей и подростков, но более характерно для мальчиков.

Идиопатический СД 1 имеет выраженный семейный характер и возникает чаще всего у лиц азиатского или африканского происхождения. Идиопатический СД 1 характеризуется волнообразным течением — период ремиссии может сменяться состоянием кетоацидоза. В связи с этим абсолютная потребность в заместительной инсулинотерапии у больных может появляться и исчезать. При этой форме СД 1 признаки аутоиммунного процесса отсутствуют — не выявлена связь с HLA-системой, отсутствуют иммунологические маркеры поражения β -клеток (антитела к инсулину, β -клеткам, антитела GAD).

Редко в детском возрасте может развиваться диабет типа MODY (maturity-onset diabetes mellitus of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц). MODY — это моногенная форма сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием и высокой пенетрантностью. Этот тип диабета в литературе называют также семейный диабет с доминантным типом наследования, или «масонский» диабет.

В настоящее время выделено шесть клинически и генетически гетерогенных подтипов MODY (подробнее см. в п. 5.2.1 «Эпидемиология сахарного диабета»). Общими клинико-лабораторными особенностями этого типа диабета являются: манифестация СД в возрасте до 25 лет, чаще нормальная масса тела (у 75% больных), отсутствие или крайне редкое разви-

тие кетоацидоза, высокий уровень С-пептида, отсутствие или низкий титр антител к островковым клеткам и глутаматдекарбоксилазе, эффективность от лечения ПСП в течение длительного времени (30 лет и более). Характерно также «накопление» диабета в трех и более поколениях и наличие СД как минимум у двух членов семьи. Манифестация MODY обычно провоцируется факторами, вызывающими снижение чувствительности к инсулину. К ним относятся факторы внешней среды и такие состояния, как период активного роста и полового созревания, избыточная масса тела, беременность, инфекционный процесс и др. В эти периоды, когда чувствительность к инсулину снижается, а компенсаторное повышение секреции инсулина недостаточно, у носителей генов MODY возможно развитие острых нарушений углеводного обмена вплоть до кетоацидоза, что требует инсулинотерапии. Такие интермиттирующие нарушения углеводного обмена у пациентов с MODY могут наблюдаться на протяжении многих лет.

Особенности течения сахарного диабета 2-го типа. Чаще СД 2 развивается постепенно и медленно прогрессирует на протяжении нескольких лет. Классические симптомы, обусловленные гипергликемией и дефицитом инсулина, проявляются поздно и могут сочетаться с симптомами осложнений сахарного диабета (снижение зрения, неврологические симптомы, симптомы ИБС, язвенные поражения нижних конечностей и др.). Нередко СД 2 протекает бессимптомно и выявляется случайно при диспансеризации. Многие больные обращаются к врачу по поводу зуда, фурункулеза, грибковых инфекций, болей в ногах, импотенции. При обследовании у них выявляется СД 2. СД 2 часто диагностируется у пациентов, госпитализированных по поводу других соматических заболеваний: ишемическая болезнь сердца, туберкулез, желчнокаменная болезнь, цереброваскулярная недостаточность и др.; 60–85% пациентов с СД 2 страдают ожирением. Имеющаяся у ряда пациентов в начале заболевания компенсаторная гиперинсулинемия способствует полифагии и дополнительной прибавке массы тела. Кетоацидоз при СД 2 развивается редко. Одна-

ко возможно развитие гиперосмолярной комы при нарушении мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, инфекции, физической или психической травме и т.п.

Необходимо помнить о возможности развития у взрослых особого типа диабета, который носит название латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых (LADA — Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Это особый вариант развития СД 1 у взрослых. Его распространенность составляет около 10–15% среди всех больных сахарным диабетом и около 50% случаев СД 2 без ожирения. Как правило, у пациентов с LADA отсутствует яркая клиническая картина дебюта СД 1, которая характерна для детей и подростков. В начале заболевания клинические симптомы стерты, отсутствуют выраженная полидипсия, полиурия, снижение массы тела и кетоацидоз, так как процесс аутоиммунной деструкции β -клеток у таких больных происходит медленнее, и в течение 1–4 лет компенсация может достигаться назначением диеты и ПСП. Признаки дефицита инсулина появляются спустя несколько лет от начала заболевания, что приводит к его поздней диагностике. Обычно диабет LADA классифицируется как СД 2, что приводит к позднему назначению инсулина у таких больных. Для пациентов с LADA характерны нормальная масса тела, значительное ее снижение в дебюте заболевания, низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида и наличие генетических и иммунологических маркеров СД 1.

Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у пожилых. У пожилых пациентов нередко отмечается бессимптомное («немое») течение СД 2 (отсутствие жалоб на жажду, учащенное мочеиспускание, зуд, снижение массы тела). Отсутствие жажды связывают с деструкцией центра жажды головного мозга. Преобладают неспецифические жалобы на слабость, утомляемость, головокружение, нарушение памяти и т.д. Характерно обилие сочетанной полиорганной патологии (артериальная гипертензия и дислипидемия наблюдается у 50–80% этих больных), частое развитие психоэмоциональных нарушений, глубокой депрессии, анорексии, как следствие одиночества, социальной

изоляции, беспомощности. Течение СД 2 у пожилых пациентов, как правило, осложняется присоединением нарушения памяти, внимания, обучаемости. Повышается риск развития болезни Альцгеймера. Отмечаются трудности в распознавании гипогликемических состояний вследствие нарушения интенсивности автономных симптомов гипогликемии (сердцебиение, дрожь, чувство голода). Это обусловлено сниженной активацией контринсулиновых гормонов. Более выражены нейрогликопенические симптомы гипогликемии — слабость, вялость, спутанность сознания, что нередко затрудняет своевременную диагностику гипогликемических состояний у пожилых пациентов.

Кожа. Поражения кожи при сахарном диабете неспецифичны, но встречаются чаще, чем у лиц, не страдающих СД. Это обусловлено рядом общих (нарушение обмена веществ, иммунные нарушения) и местных (микроангиопатия, нейропатия) причин. Повышение концентрации глюкозы в коже нередко вызывает поражение ее дрожжевыми микроорганизмами. Отмечается склонность к гнойничковым заболеваниям — фурункулам, карбункулам. При декомпенсированном СД в результате дегидратации кожа сухая, морщинистая, со сниженным тургором, заживление кожных ран медленное. Нередко наблюдаются интенсивное ороговение кожи стоп, имеющих характерную «алебастровую» окраску, утолщение ногтей, гиперкератоз.

У детей и подростков, особенно при тяжелом течении СД, иногда появляется румянец на щеках, лбу, в области верхних век, на подбородке вследствие расширения кожной капиллярной сети (*rubeosis diabetica*). Вследствие гиперлипидемии нередко наблюдается ксантоматоз (скопление гистиоцитов, имбибированных триглицеридами) с наиболее частой локализацией в виде папул и узелков желтоватого цвета на ладонях, стопах, тыльных поверхностях локтевых суставов.

Иногда при СД отмечается липоидный некробиоз, развитие которого связывают с диабетической микроангиопатией кожи и местным нарушением трофики. Липоидный некробиоз рассматривают как своеобразное нарушение обмена веществ в коже с отложением гликоге-

на и липидов. Липоидный некробиоз характеризуется появлением на коже, чаще голеней, безболезненных узелков красно-фиолетового цвета округлой формы, плотной консистенции. Узелки имеют склонность к периферическому росту, вследствие чего образуют бляшки до 10 см в диаметре. Бляшки имеют гладкую поверхность, восковой вид и четкие края. В центре западания бляшки кожа слегка атрофируется и становится блестящей. Вследствие телеангиоэктазий и неравномерного распределения пигмента кожа на вид пестрая. В центре некробиотического очага происходит изъязвление. По периферии очаг окружен возвышающимся над поверхностью кожи ободком красно-фиолетового цвета шириной 1–3 см.

Нередко при СД появляется пигментация на голенях, получившая название диабетическая дерматия, или «пигментная голень». Реже встречаются диабетические пузыри, которые развиваются на кистях рук и стопах, безболезненны и не имеют признаков воспаления.

Костная система. Нарушения опорно-двигательного аппарата выявляются при СД довольно часто. К ним относятся остеопения и остеопороз, остеоартроз, артропатия, мигрирующий остеолиз бедра и колена, нейрогенная артропатия, гиперостоз и др. Некоторые из представленных нарушений характерны только для взрослых больных СД, другие могут развиваться также у детей и подростков. Наиболее тяжелые нарушения развиваются при инсулиновой недостаточности (как у детей, так и взрослых). Полагают, что в условиях инсулиновой недостаточности страдает функция остеобластов, происходит снижение выработки коллагена и ЩФ остеобластами. Имеет значение также пониженное образование ИРФ-1 и связывающих его белков, недостаточность активных метаболитов витамина D, снижение секреции половых гормонов, нарушение клеточного метаболизма из-за дефицита инсулина.

Считают, что наиболее ранним признаком поражения костной системы при длительном течении СД, преимущественно 1-го типа, являются остеопения и остеопороз, которые носят диффузный характер и встречаются не менее чем у половины пациентов. Так, при обследовании

пациентов с СД 1 методом рентгеновской денситометрии остеопения и остеопороз были выявлены в 53% случаев, причем остеопения присутствовала у 35% больных, а остеопороз — у 18%. Наиболее часто при СД 1 происходит снижение минеральной плотности костной ткани в шейке бедра и большом вертеле, а также в лучевой и дистальных отделах нижних конечностей, т.е. преимущественно кортикальной кости. При наличии остеопороза больные предъявляют жалобы на боли в поясничной области, костях.

Характерным клинически выраженным поражением опорно-двигательного аппарата у детей и подростков является ограниченная подвижность суставов, в частности в шейном отделе позвоночника, лучезапястном, локтевом и других суставах, сгибательные контрактуры межфаланговых суставов (диабетическая хейропатия, синдром диабетической руки). Он выявляется у 15–30% подростков с СД 1. Яркий признак диабетической хейропатии — «рука праведника». Больного просят сложить ладони вместе, держа предплечья параллельно полу. При диабетической хейроартропатии ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки не смыкаются. Чаще всего вначале нарушается разгибание мизинцев, но могут быть поражены все пальцы и суставы. Кожа рук при этом сухая, восковидная, утолщается и уплотняется. Выявлены зависимость частоты и выраженности этого симптома от длительности основного заболевания и четкая взаимосвязь с другими специфическими осложнениями сахарного диабета.

Другим проявлением патологических изменений в костной ткани при СД является диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко), которая представляет собой прогрессирующий деструктивный процесс неинфекционного характера в одном или нескольких суставах стопы и голени. Диабетическую остеоартропатию (ОАП) рассматривают как проявление синдрома диабетической стопы вследствие поражения периферической нервной системы и сосудов нижних конечностей. Большинство исследователей считают, что в основе развития стопы Шарко лежит диабетическая нейропатия. Причем доказано, что к развитию ОАП приво-

дит не любая нейропатия, а особая форма диабетической нейропатии с преимущественным поражением миелиновых нервных волокон и относительной сохранностью безмиелиновых, что вызывает нарушение тонуса микрососудов и усиливает кровоток в костной ткани. Эти патологические процессы создают фон для развития остеопороза дистальных отделов нижних конечностей, что снижает устойчивость кости к повреждающим воздействиям.

Выделяют четыре стадии диабетической ОАП:

- 1) острая — отек стопы, умеренная гиперемия, местная гипертермия, боль и лихорадка нехарактерны, при рентгенографии деструктивные изменения (микрореломы) не выявляются, обнаруживается остеопороз костей;
- 2) подострая — отмечается фрагментация костей и начало деформации стопы, свод стопы на пораженной стороне уплощается, отек и воспалительные проявления уменьшаются;
- 3) хроническая — выраженная деформация стопы, наличие спонтанных переломов и вывихов, нагрузка при ходьбе на стопу приводит к деформации по типу «пресс-папье» или «стопы-качалки», что сопровождается вальгусной деформацией внутреннего края стопы в области предплюсны, клювовидной деформацией пальцев, рентгенологически выявляются фрагментация костей, деформация скелета, периостальные и параоссальные обызвествления;
- 4) осложненная — образование язвенных дефектов стопы, при их инфицировании возможна флегмона стопы, остеомиелит, гангрена.

Органы зрения. Различные нарушения функции органа зрения встречаются у больных СД в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Специфическое поражение глаз — диабетическая ретинопатия освещена в специальной главе. К неспецифическим поражениям органов зрения при сахарном диабете относятся заболевания сосудистой оболочки глаза (двусторонние ириты, иридоциклиты), поражения сетчатки, радужки, роговицы, хрусталика, зрительного нерва, экстраокулярных мышц и др. Часто сочетаются с СД заболевания век (блефарит,

холазион, ячмени), которые характеризуются упорным рецидивирующим течением. Изменения роговицы выражаются в эпителиальной точечной кератодистрофии, волокнистом и увеальном кератите, рецидивирующих роговичных язвах.

При СД развивается метаболическая (диабетическая) катаракта, одной из причин развития которой служит нарушение углеводного обмена с последующим понижением энергетических процессов в хрусталике. Диабетическая катаракта развивается при плохом метаболическом контроле даже у детей, она двусторонняя, локализуется в субкапсулярных слоях хрусталика и быстро созревает.

Вследствие экссудатов, кровоизлияний или амтероидных телец (множественные мелкие помутнения бело-желтого цвета) в стекловидном теле нарушается его прозрачность (помутнение).

При сахарном диабете отмечена склонность к развитию первичной и вторичной глаукомы. Считают, что одной из причин первичной глаукомы могут быть часто возникающие при этом заболевании внутриглазные изменения, нарушающие внутриглазной обмен жидкости. Вторичная глаукома осложняет течение диабетической ретинопатии.

Нарушение функции глазодвигательных мышц (офтальмоплегия) обусловлено повреждением III, IV, VI пар черепномозговых глазодвигательных нервов. Наиболее характерными признаками являются диплопия и птоз которые чаще встречаются у больных СД 1. В отдельных случаях птоз и диплопия могут быть первыми проявлениями СД. Причинами офтальмоплегии являются диабетическая мононейропатия и множественные краниальные нейропатии.

Транзиторное нарушение остроты зрения наблюдается у больных СД на фоне начального лечения инсулином в связи со значительными колебаниями гликемии, а также как один из признаков, предшествующих развитию катаракты. Известно, что гипергликемия усиливает в хрусталике превращения глюкозы в сорбитол, который обладает выраженной осмолярностью, способствующей задержке жидкости.

Это, в свою очередь, вызывает изменение формы хрусталика и его преломляющих свойств. Снижение уровня гликемии, особенно на фоне лечения инсулином, нередко способствует ослаблению рефракции. Указанные изменения также связаны с уменьшением секреции влаги передней камеры глаза, что способствует изменению положения хрусталика.

Сердечно-сосудистая система. Частота сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД (9,5–55%) значительно превышает таковую в общей популяции (1,6–4,1%). Кардиоваскулярная патология является основным фактором, вызывающим высокую летальность среди больных СД. Поражение сердца при СД может быть обусловлено микроангиопатией, миокардиодистрофией, вегетативной диабетической кардиальной нейропатией, коронарным атеросклерозом. Причем часто отмечается сочетание ИБС, кардиальной нейропатии и кардиомиопатии, что значительно изменяет клиническую картину основного заболевания, приводит к раннему развитию сердечной недостаточности, усложняет диагностику. Термин диабетическая кардиомиопатия («диабетическое сердце») используется для функциональной характеристики состояния миокарда у декомпенсированных пациентов моложе 40 лет без признаков коронарного атеросклероза. Диабетическое сердце представляет собой один из вариантов дисметаболической кардиомиопатии, связанной с присущими сахарному диабету нарушениями энергообеспечения клеток, синтеза белков, электролитного обмена, окислительно-восстановительных процессов и др. Определенную роль в его развитии играет микроангиопатия и гормональные нарушения. Диабетическая кардиомиопатия нередко протекает без субъективной симптоматики и выявляется при целенаправленном обследовании больного. Нередко выявляются различные нарушения ритма и проводимости (синусовая тахи- и брадиаритмия, синусовая аритмия, частичное нарушение внутрижелудочковой проводимости, реже внутрипредсердной проводимости). Отмечается также снижение сократимости миокарда, при декомпенсации диабета снижается ударный объем сердца, повышается конечное диастоли-

ческое давление в левом желудочке, снижается эффективность субэндокардиального кровотока. Компенсация СД способствует нормализации метаболических процессов в миокарде и улучшению показателей его функции. Однако в случае развития острого инфаркта миокарда у таких больных повышается риск внезапной смерти, кардиогенного шока и острой сердечной недостаточности.

Сахарный диабет и атеросклероз. У больных СД с каждым десятилетием жизни после 40 лет прогрессирует атеросклероз. Наиболее часто наблюдается склеротическое поражение коронарных артерий, артерий нижних конечностей, а также сосудов головного мозга. Это служит причиной развития инфаркта миокарда, мозговых инсультов, гангрены нижних конечностей. Перечисленные осложнения СД являются и основной причиной смерти, особенно среди больных сахарным диабетом 2-го типа. Основные механизмы развития макроангиопатий — это эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза.

Важнейший фактор развития атеросклероза при СД — дислипидемия. Наиболее частым вариантом дислипидемии при СД является повышение уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) и снижение уровня холестерина высокой плотности (ХС ЛПВП), так называемая липидная триада. Установлено, что при СД имеется склонность к накоплению более мелких и плотных фракций ЛПНП, что наряду с гликированием липопротеидов способствует ускорению атерогенеза. Эти изменения особенно выражены у больных СД 2 с инсулинорезистентностью, которая в настоящее время считается патогенетической основой развития СД 2, ИБС, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений гемостаза.

При СД отмечается нарушение всех компонентов системы гемостаза (тромбоцитов, сосудистой стенки, факторов коагуляции и фибринолиза), что приводит к высокому риску тромбообразования. Тромбоциты при сахарном диабете характеризуются высокой адгезивно-

стью (способностью прилипать к сосудистой стенке) и склонностью к агрегации (склеиванию друг с другом). Выраженность адгезии и агрегации тромбоцитов определяется повышением синтеза тромбосана и снижением продукции простациклина. При СД наблюдается также активация факторов коагуляции (фибриногена, фактора VIII Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАI-1), фактора VII и снижение активности факторов фибринолиза (протеина С, антитромбина III). В результате длительного воздействия гипергликемии, гемодинамических факторов, окислительного стресса повреждается эндотелиальная выстилка сосудов. Поврежденный эндотелий начинает усиленно продуцировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов (эндотелин 1, тромбосан А₂, фактор Виллебранда), процесс свертывания крови (тканевой тромбопластин), ингибиторы фибринолиза и др. Так, повышенный уровень ингибитора РАI-1 у больных СД может создавать условия формирования нестабильности атеросклеротической бляшки и увеличивать частоту острых осложнений.

Особую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза при СД играет эндотелиальная дисфункция, которая развивается вследствие хронического воздействия гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция в своем развитии проходит 3 стадии:

- 1) повышенная синтетическая активность клеток эндотелия, что сопровождается повышением концентрации в крови различных биологически активных веществ (молекулы адгезии, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда и др.);
- 2) нарушение сбалансированной секреции факторов гемостаза, что сопровождается нарушением барьерной функции эндотелия, повышением его проницаемости для различных веществ;
- 3) истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток, их слущиванием и замедлением процессов регенерации.

Функциональным маркером поврежденного эндотелия является нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов, сохранность которой обеспечивается NO, который не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами, т.е. является основным фактором антиатерогенеза. Однако NO по сути является свободным радикалом, т.е. нестабильной молекулой, которая в условиях окислительного стресса при СД инактивируется, что приводит к активации факторов атерогенеза. Подробнее об атеросклерозе и сахарном диабете см. в п. 5.2.11 «Атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа: механизмы и управление».

Сахарный диабет и ИБС. Стенокардия при сахарном диабете чаще безболевая и нередко проявляется лишь потливостью, слабостью, сердцебиением и одышкой, купирующимися нитроглицерином. Инфаркт миокарда возникает у больных СД в 2 раза чаще, чем у лиц без диабета. Клиническое течение инфаркта миокарда (ИМ) у больных СД имеет следующие особенности: высокая летальность в остром периоде, обширность поражения, частые тромбоэмболические осложнения, преобладание повторных ИМ, часто — нетипичная клиника со слабовыраженным или отсутствующим болевым синдромом. Возникновение безболевой стенокардии и ИМ при СД связывают с вегетативной кардиальной нейропатией. Признаками, позволяющими заподозрить развитие ИМ в таких случаях могут быть: декомпенсация СД вплоть до развития диабетической комы неясного генеза, внезапное развитие сердечной недостаточности, отека легких, нарушений сердечного ритма.

Сахарный диабет и церебральный инсульт. Риск развития цереброваскулярной патологии у больных СД определяется тяжестью заболевания, эффективностью гликемического контроля и наличием сопутствующих заболеваний. Особенно неблагоприятно сочетание СД и АГ. При СД церебральный инсульт чаще всего носит ишемический характер, что определяется высоким риском атеротромбоза при СД. Геморрагический инсульт наблюдается реже — при

сочетании СД с гипертонической болезнью или как осложнение диабетической комы в результате токсического действия на сосуды кетоновых тел. Особенности ишемических инсультов при СД: часто развиваются на фоне повышенного АД, обширные очаги поражения, тяжелое течение, обусловленное ограниченными возможностями коллатерального кровообращения вследствие микроангиопатии, медленное исчезновение симптомов, утраченные функции, как правило, полностью не восстанавливаются, часто «немое» течение инфаркта мозга без явных клинических симптомов. У больных при развитии инсульта резко ухудшается течение СД с повышением уровня глюкозы до очень высоких цифр, с развитием гипергликемической комы. Коматозные состояния отличаются большой длительностью и высокой летальностью. У больных СД 2 могут возникать трудности дифференциального диагноза церебрального инсульта с гиперосмолярным состоянием, гипогликемической комой.

Артериальная гипертензия при сахарном диабете. У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у больных СД 1 и 30–60% у больных СД 2 и 20–40% у лиц с НТГ. У больных СД 1 появление АГ, как правило, свидетельствует о развитии диабетической нефропатии, и ее частота увеличивается по мере нарастания тяжести поражения почек. АГ при СД 2 нередко предшествует нарушению углеводного обмена и обнаруживается у 50% больных уже в дебюте заболевания. Это объясняется единым метаболическим дефектом — инсулинорезистентностью в рамках метаболического синдрома, что клинически дебютирует именно повышением артериального давления, лишь позже приводя к нарушению углеводного обмена. Сочетание СД 2 и артериальной гипертензии повышает риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, церебральный инсульт) в 8 раз по сравнению с таковыми у лиц без факторов риска.

Для больных СД характерно более высокое АД в ночное время по сравнению с дневным, отсутствие снижения АД в ночное время, что выявляется при суточном мониторинге

АД. Нарушение суточного ритма колебания АД у больных СД связывают с развитием автономной полинейропатии, в результате чего теряется нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции тонуса.

Нередким осложнением, наблюдаемым у больных СД, является гипертензия в положении лежа с ортостатической гипотензией. При этом состоянии определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя или стоя. Показатели систолического АД снижаются более чем на 20–30 мм рт. ст., а показатели диастолического АД — более чем на 10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Ортостатические изменения АД также связаны с автономной полинейропатией. Больные в такие моменты предъявляют жалобы на потемнение в глазах, нечеткость зрения, дурноту, общую слабость, вплоть до обморочного состояния. Характерно усиление ортостатических проявлений, вынуждающих больных неделями находиться в постели, при длительной терапии гипотензивными средствами.

Органы дыхания. Сахарный диабет часто сочетается с туберкулезом легких. Туберкулез легких чаще развивается у больных СД молодого возраста. Это два заболевания, которые отягощают друг друга. Течение туберкулеза при СД часто бессимптомное, быстро прогрессирующее, с характерным расположением очагов в центральных отделах легкого или в воротах, с отсутствием поражения верхних долей.

Сухость слизистых оболочек верхних дыхательных путей вызывает склонность к фарингитам, ларингитам, бронхитам. Больные СД предрасположены к развитию пневмонии с возможным исходом последней в абсцесс или гангрену. Нередко хроническая легочная патология при СД протекает атипично, без выраженных субъективных нарушений, со скудной симптоматикой. Это связывают с поражением интерорецепторов органов дыхания и соответствующих афферентных волокон, что сопровождается нарушением кашлевого рефлекса, реакции бронхов на холод.

Органы пищеварения. При СД отмечают различные нарушения деятельности ЖКТ,

которые, в свою очередь, могут привести к нарушению контроля над уровнем гликемии. Характерны расшатывание и раннее выпадение зубов, прогрессирующий кариес, гингивиты, пародонтоз, язвенный (афтозный) стоматит. Эти проявления могут быть первыми симптомами заболевания. Снижается секреторная и кислотообразующая функция желудка, тонус и перистальтика желудка, возникает атония его кардиального и пилорического сфинктеров, замедляется эвакуаторная функция. Это может быть обусловлено длительной и стойкой гипергликемией, дефицитом инсулина, микроангиопатией желудка, автономной нейропатией. Атония сфинктеров пищевода приводит к рефлюкс-эзофагиту, дисфагии, изжоге, изъязвлениям слизистой. Гастропарез проявляется снижением аппетита, ранним появлением чувства насыщения, тошнотой, рвотой после еды, вздутием живота, отрыжкой. При длительном течении сахарного диабета острые и хронические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый и хронический холецистит, панкреатит, аппендицит и др.) нередко протекают малосимптомно, что связано с нарушением афферентной иннервации органов пищеварения. В ряде случаев развивается диабетическая энтеропатия, обусловленная поражением вегетативной нервной системы — пре- и паравертебральных ганглиев и мезентериального сплетения. В результате развиваются поносы (чаще ночные), при которых нередко отсутствуют боли и тенезмы. Иногда они могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Избыточная потеря жидкости при поносах чревата резкой декомпенсацией СД, вплоть до развития кетоацидотической или гиперосмолярной комы. Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки может развиваться недержание кала, как правило, проявляющееся внезапным опорожнением прямой кишки.

Недостаточная компенсация обмена веществ при СД приводит к развитию жировой инфильтрации печени, а затем жировому гепатозу (диабетическая печень). Клинически жировая инфильтрация печени сопровождается

увеличением ее размеров, поверхность печени сравнительно мягкая и гладкая на ощупь. Функциональные пробы печени обычно не изменены или изменены незначительно, иногда отмечается гипоальбуминемия.

Мочевыделительная система. Инфекционные заболевания мочевых путей (цистит, уретрит, пиелит, пиелонефрит) нередко осложняют течение СД и ассоциируются с высоким риском быстрого ухудшения функционального состояния почек, особенно у больных с клиническими признаками диабетической нефропатии. Факторами, способствующими развитию этих заболеваний являются глюкозурия (благоприятная питательная среда для бактерий), нейропатия мочевого пузыря, вследствие чего у больных исчезают позывы к мочеиспусканию и развивается застой мочи, и вторичный иммунодефицит, практически всегда имеющий место при СД. В последние годы среди основных возбудителей мочевых инфекций у больных СД лидируют *E. coli* (90%), *Proteus* (5%), *Streptococci* (2%), а также *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococci* (по 15%). В ряде случаев посев мочи может быть отрицательным (до 15% случаев), что может быть обусловлено наличием микоплазм и L-форм бактерий. Мочевые инфекции при СД часто протекают атипично, часто отмечается малосимптомное или бессимптомное течение. Классическая картина острого пиелонефрита или обострений хронического пиелонефрита, характеризующаяся ознобами, лихорадкой, дизурией, болями в поясничной области, может отсутствовать. Заподозрить в таких случаях мочевую инфекцию у пациента можно на основании необъяснимой декомпенсации СД и появления кетонурии. Несвоевременная диагностика мочевых инфекций верхних отделов мочевыводящей системы грозит развитием таких тяжелых осложнений, как папиллярный некроз, перинефральный абсцесс, эмфизематозный пиелит и пиелонефрит. См. п. 5.2.6 «Диабетическая нефропатия».

Половая система. Сахарный диабет оказывает негативное действие на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин. В доинсулиновый период СД 1 сопровождался задержкой полового созревания у детей и формированием

синдрома Мориака. Этот синдром развивается чаще у детей с тяжелой длительно декомпенсированной формой СД 1. Он характеризуется задержкой роста (вплоть до нанизма) и полового развития, отставанием костного возраста от паспортного, значительным увеличением печени, развитием остеопороза. При синдроме Мориака обычно происходит избирательное отложение жира, преимущественно в области лица, груди, живота. Иногда появляются стрии. Часто возникают кетоацидотические и гипогликемические реакции. Считают, что основные проявления этого синдрома развиваются вследствие уменьшения продукции гормона роста, гонадотропных гормонов гипофиза и нарушения действия инсулиноподобных факторов роста при дефиците инсулина.

При декомпенсации СД 1 у девушек часто отмечается нарушение менструального цикла вплоть до аменореи, у женщин — бесплодие, самопроизвольные аборт, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода. У женщин с СД 2 в ответ на инсулинорезистентность развивается компенсаторная гиперинсулинемия, которая тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены в яичниках и способствует их кистозной дегенерации. При этом проявления СД 2 сочетаются с клиникой синдрома поликистозных яичников (абдоминальное ожирение, гирсутизм, бесплодие).

Декомпенсация как СД 1, так и СД 2 сопровождается развитием гипогонадизма у мужчин в любом возрасте, нередко понижается или исчезает половое влечение, наступает импотенция, развивается ретроградная эякуляция — заброс спермы в мочевого пузырь вследствие слабости его сфинктеров. Больные также предъявляют жалобы на нарушение эрекции, ослабление оргазма. Развитие эректильной дисфункции у больных СД связывают с диабетической нейропатией. Изначально эти проявления носят временный характер и проявляются в период декомпенсации СД. Однако по мере прогрессирования заболевания нарушения принимают устойчивый характер.

Диагноз. Для оценки функционального состояния островкового аппарата поджелудочной железы определяют содержание сахара в кро-

ви натощак и в течение суток (гликемический профиль). Показатели уровня сахара в крови натощак дают представление о секреторной функции островкового аппарата поджелудочной железы в условиях физиологического покоя.

Содержание сахара в капиллярной крови, определенное по методу Сомоджи—Нельсона (ортотолуидиновый метод), составляет от 3,33 до 5,55 ммоль/л (60–100 мг%). Более точен метод Нательсона (глюкозооксидазный метод). Содержание сахара в капиллярной крови, определенное этим методом, составляет 2,78–5,27 ммоль/л (50–95 мг%). Эти методы дают возможность определять в крови истинное содержание глюкозы без редуцирующих веществ. В последние годы в основном применяют глюкозооксидазный метод. Применение ортотолуидина во многих развитых странах запрещено из-за его канцерогенности.

Широкое распространение получило определение уровня гликемии с помощью портативных глюкометров и визуальных тест-полосок различных фирм-производителей, что позволяет больным осуществлять самоконтроль обмена веществ. Существуют глюкометры двух типов. Первые относятся к фотометрическим приборам — One Touch (Basic, II, Profile), Accu-Chek (Active, Go). Они, как и человеческий глаз, определяют изменение окраски тест-зоны, возникающее в результате реакции глюкозы крови с ферментом глюкозооксидазой и специальными красителями. В других глюкометрах — One Touch (Ultra, Ultra Easy, Horizon), Ascensia Elite, Сателлит — используется электрохимический метод, основанный на измерении тока, появляющегося при той же реакции глюкозы крови с глюкозооксидазой. Необходимое время для анализа составляет от 5 до 45 с.

В венозной крови нормальное содержание сахара на 0,28–0,83 ммоль/л (5–15 мг%) меньше, чем в артериальной и капиллярной крови. Содержание глюкозы в цельной крови приблизительно на 7% ниже, чем в плазме (при нормальном гематокрите).

Пересчет уровня глюкозы из ммоль/л в мг% и наоборот осуществляется по следующим формулам:

$$\begin{aligned} & \text{глюкоза крови, ммоль/л} = \\ & = \text{глюкоза крови, мг\%} / 18; \\ & \text{глюкоза крови, мг\%} = \\ & = \text{глюкоза крови, ммоль/л} \times 18. \end{aligned}$$

В последние годы доказано, что с возрастом происходит повышение уровня глюкозы в крови, в связи с чем для правильной оценки «нормальных» уровней гликемии необходимо учитывать коэффициент поправки на возраст, который составляет 0,056 ммоль/л (1 мг%) на каждый последующий после 60 лет год жизни. Так, у лиц в возрасте 60–90 лет без нарушений углеводного обмена уровень глюкозы крови натощак может составлять 4,4–6,4 ммоль/л, а у лиц старше 90 лет — 4,2–8,0 ммоль/л.

В настоящее время для диагностики сахарного диабета используются критерии ВОЗ (1999/2006).

Диагноз СД может быть установлен при наличии одного из нижеприводимых критериев:

- 1) клинические симптомы диабета (полиурия, полидипсия и необъяснимая потеря массы тела) и случайное повышение концентрации глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%);
или
- 2) уровень глюкозы в плазме крови натощак (состояние натощак — это отсутствие приема любой пищи в течение не менее 8 ч) — $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг%);
и/или
- 3) через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (75 г глюкозы) — $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%).

При отсутствии соответствующей гипергликемии и признаков острой метаболической декомпенсации указанные критерии должны быть подтверждены повторным определением гликемии в другие дни.

В соответствии с новыми рекомендациями диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы крови натощак:

- 1) нормальное содержание глюкозы в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (в цельной капиллярной до 5,6 ммоль/л);
- 2) содержание глюкозы в плазме крови натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л (в цельной капил-

лярной от 5,6 до 6,0 ммоль/л) определяется как нарушенная гликемия натощак;

- 3) уровень гликемии в плазме натощак, выше или равный 7,0 ммоль/л (в цельной капиллярной $\geq 6,1$ ммоль/л) расценивается как предварительный диагноз СД, который должен быть подтвержден, как указано выше.

В том случае, если уровень глюкозы в крови натощак превышает нормальные значения, но не превышает 6,0 ммоль/л в цельной капиллярной крови (6,9 ммоль/л в плазме венозной крови), а также лицам с выявленными факторами риска развития СД (у которых оба родителя больны СД; здоровый однояйцевый близнец, если второй из этой пары болен СД; женщины, родившие живого или мертвого ребенка с массой тела более 4 кг; пациенты с наличием генетических маркеров СД 1; пациенты с ожирением, предшествующим нарушением толерантности к глюкозе) необходимо проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

Методика проведения перорального глюкозотолерантного теста. Условия проведения ПГТТ:

- 1) испытуемый должен находиться последние 3 дня на свободной диете с содержанием углеводов более чем 150 г/сут и обычной физической активности;
- 2) проба проводится утром натощак после 10–14 ч голода (но не более 16 ч), на фоне обычной физической активности в положении сидя или лежа;
- 3) в период проведения пробы испытуемому не разрешается курить, пить кофе (возможен прием воды);
- 4) проба не проводится на фоне острого заболевания (в том числе острый инфаркт миокарда, инсульт, острые инфекционные заболевания), травмы, кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β -адреноблокаторы и др.).

После взятия образцов крови (капиллярной или венозной) для определения уровня глюкозы испытуемый принимает 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды, которую

он должен принять в течение 5 мин. Для детей количество принимаемой безводной глюкозы составляет 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г. Через 2 ч проводится повторное взятие крови и в случае невозможности немедленного определения уровня глюкозы кровь собирают в пробирку с фтористым натрием (6 мг на 1 мл цельной крови), немедленно центрифугируют, плазму замораживают.

Проба обычно переносится хорошо, в отдельных случаях могут быть тошнота, рвота, головокружение, сердцебиение, повышенная потливость.

Интерпретация результатов ПГТТ. При проведении перорального глюкозотолерантного теста отправными являются следующие показатели:

- 1) нормальная толерантность к глюкозе характеризуется гликемией через 2 ч после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/100 мл);
- 2) повышение концентрации глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/100 мл), но ниже $< 11,1$ ммоль/л (< 200 мг/100 мл) свидетельствует о НТГ;
- 3) уровень глюкозы крови через 2 ч после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/100 мл) свидетельствует о предварительном диагнозе СД.

Результаты теста становятся более информативными, если пробы крови берутся через 30, 60 и 90 мин. Рекомендуется вычисление гипергликемического и гипогликемического коэффициента. Гипергликемический коэффициент — это отношение уровня глюкозы крови через 30 или 60 мин (берется наибольшее значение) к уровню глюкозы крови натощак. В норме его значение менее 1,7. Гипогликемический коэффициент — это отношение уровня глюкозы крови через 2 ч после нагрузки к уровню глюкозы натощак. Его нормальное значение менее 1,3.

В табл. 5.5 представлены диагностические критерии СД, НТГ и нарушенной гликемии натощак.

Тест с внутривенным введением глюкозы. Данный метод в настоящее время в основном используется в научно-исследовательских це-

лях для выявления инсулинорезистентности. Он может быть использован также в тех случаях, когда есть нарушения всасывания глюкозы в кишечнике пациента (гипотиреоз, стеаторея, мальабсорбция). Подготовка больного к проведению теста проводится так же, как и в случае проведения ПГТТ.

Таблица 5.5

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999/2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг%)	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
и/или через 2 ч после ПГТТ	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
Случайное определение	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)
и через 2 ч после ПГТТ	$\geq 7,8$ (≥ 140) и $< 11,1$ (< 200)	$\geq 7,8$ (≥ 140) и $< 11,1$ (< 200)
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак	$\geq 5,6$ (≥ 100) и $< 6,1$ (< 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110) и $< 7,0$ (< 126)
и через 2 ч после нагрузки	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)

Методика проведения теста с внутривенным введением глюкозы: обследуемому в течение 5 мин внутривенно вводят глюкозу из расчета 0,5 г/кг массы тела в виде 25% раствора. Кровь для определения уровня гликемии и инсулина берется натощак и через 10, 20, 45, 60 и 90 мин после введения глюкозы. Для оценки пробы рассчитывается коэффициент ассимиляции глюкозы K (полулогарифмическая скорость снижения концентрации глюкозы от уровня через 10 мин до уровня через 30 мин после введения глюкозы). Коэффициент ассимиляции глюкозы K у взрослых без нарушений углеводного обмена больше 1,3. У больных сахарным диабетом значения K ниже 1,3 (чаще около 1,0 и ниже). Кроме того, с помощью компьютерных

программ подсчитывается индекс эффективности глюкозы SG и индекс чувствительности к инсулину SI, что позволяет определять чувствительность тканей к инсулину (Bergman R.N. et al., 1986).

Важным является не только определение глюкозы крови натощак, но и в течение суток. У больных СД, особенно находящихся на инсулинотерапии, контроль компенсации диабета рекомендуется осуществлять с помощью гликемического профиля (7 определений в течение дня, в том числе до и через 120 мин после завтрака, обеда и ужина соответственно и перед сном). Иногда для контроля содержания глюкозы в течение ночи следует проводить определение глюкозы в крови в 3 ч утра.

В последние годы в практическую медицину активно внедряются методы длительного мониторинга глюкозы — Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), которые позволяют идентифицировать периоды спонтанной постпрандиальной гипергликемии и скрытой гипогликемии.

Система постоянного мониторинга глюкозы CGMS дает возможность круглосуточно контролировать уровни гликемии, на протяжении 3–4 дней, с количественным анализом и графическим представлением полученных результатов, что позволяет лечащему врачу в сопоставлении с дневником пациента составить четкое представление о характере метаболизма глюкозы в организме и наметить рациональные пути лечения.

Система постоянного мониторинга глюкозы CGMS состоит из монитора (аппарата), блока соединения с компьютером, программного обеспечения и одноразового сенсора. Сенсор фиксируется подкожно сроком до 3–4 дней, тестирование глюкозы происходит автоматически в интерстициальной жидкости 288 раз в сутки. Перед установкой датчика-сенсора, врачом индивидуально задаются допустимые границы колебаний гликемии (диапазон компенсации). Результаты записываются в память монитора и через 3–4 дня врач, анализируя информацию, корректирует дозы инсулина и схему лечения. При расшифровке данных врач и пациент получают графики изменения гликемии на про-

тяжении суток по которым компьютерная программа высчитывает процент отклонений регистрируемых параметров глюкозы как «гипогликемия» или «гипергликемия».

Система постоянного мониторинга глюкозы в сопоставлении с почасовым дневником пациента обеспечивает информацией о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови, позволяя, таким образом, более адекватно осуществлять контроль за течением болезни и лечением больных СД. Так, в исследовании, проведенном А.М. Шиловым и соавт. (2008) с использованием системы постоянного мониторинга глюкозы, к концу контрольного исследования у 71 пациента (94,7%) по данным суточного мониторинга гликемии удалось достигнуть компенсации углеводного обмена — минимальных колебаний гликемического профиля в пределах допустимых границ. Показатели уровня сахара в крови натощак и постпрандиальной гликемии суммарно по группе статистически достоверно снизились соответственно на 20,4 и 19,6% ($p < 0,01$). Средний показатель HbA_{1c} к концу контрольного обследования после лечения в целом по группе снизился на 31,5% (до $7,4 \pm 0,8\%$).

Определение сахара в моче. У здоровых людей глюкоза в моче отсутствует, так как она полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Величина гликемии, при которой глюкоза начинает экскретироваться с мочой, называется почечным порогом для глюкозы, который составляет 9,0 ммоль/л и может несколько увеличиваться с возрастом. Таким образом, глюкозурия может наблюдаться в двух случаях при значительном увеличении гликемии или при нормогликемии, но сниженном почечном пороге для глюкозы (почечный диабет). Крайне редко умеренная глюкозурия может развиваться у здоровых людей после значительной алиментарной нагрузки углеводистыми продуктами. Контроль по глюкозурии неинформативен при очень низком или очень высоком почечном пороге, терминальной стадии диабетической нефропатии, сопутствующих заболеваниях почек из-за изменения реабсорбции в почечных канальцах, при заболеваниях мочевого пузыря

в связи с его неполным опорожнением и искажением результата за счет остаточной мочи. При определении глюкозурии невозможно различать нормогликемию и гипогликемию; в обоих случаях в моче глюкозы не будет. Поэтому наиболее надежным методом оценки обмена веществ у больных СД считается контроль по гликемии.

Следует подчеркнуть, что глюкозурия как отдельно взятый показатель не может использоваться для диагностики сахарного диабета, а лишь для контроля за компенсацией и лечением заболевания.

Определение уровня глюкозы в моче для контроля за компенсацией СД или для коррекции сахароснижающей терапии можно использовать у больных диабетом при отсутствии возможности мониторинга концентрации глюкозы в крови. Оптимальным является определение уровня глюкозы в суточной моче или в трех порциях (при необходимости количество собранных порций может варьировать). Первая порция собирается с 8.00 до 16.00, вторая с 16.00 до 24.00 и третья — с 00.00 до 08.00 следующего утра. При этом процентное содержание глюкозы в моче не несет истинной информации, так как величина диуреза и соответственно глюкозурии может сильно варьировать при одном и том же процентном содержании глюкозы в моче. Необходимо рассчитывать уровень суточной глюкозурии или глюкозурии в отдельных порциях по формуле:

$$\text{глюкозурия (г)} = \text{объем мочи (мл)} \times \text{уровень глюкозы в моче (\%)} / 100.$$

Существует значительное количество методов качественного и количественного определения глюкозы в моче, но наиболее распространенными являются поляриметрический метод (основан на способности сахара вращать плоскость поляризации света вправо) и методы с использованием индикаторных тест-полосок различных фирм-производителей. На точность определения глюкозурии при использовании тест-полосок может также влиять ряд лекарственных препаратов: аскорбиновая кислота, цефалоспорины, пенициллин, салицилаты, рентгеноконтрастные вещества. Более точны

тест-полоски для определения глюкозурии, обладающие двойным тест-полем. Однако в связи с широким распространением средств для измерения гликемии определение глюкозурии постепенно утрачивает свое значение.

Гликированный гемоглобин. Гликированный (сахарсодержащий) гемоглобин — HbA_{1c} — представляет собой одну из малых фракций гемоглобина А (HbA), в состав которой входит глюкоза, присоединенная за счет химических (неэнзиматических) связей. Установлено, что способностью связываться с глюкозой обладают и другие малые фракции гемоглобина — HbA_{1a} и HbA_{1b} . Гликированные белки хранят информацию о содержании глюкозы в крови в течение 2–3 мес. (период жизни эритроцита). Поэтому уровень гликированного гемоглобина является интегральным показателем состояния углеводного обмена за этот период времени. В настоящее время определение HbA_{1c} используют для контроля компенсации СД (табл. 5.6).

Предложено много способов определения в крови HbA_{1c} , среди которых наиболее точные хроматографические. В норме содержание HbA_{1c} составляет 4–6% от общего уровня гликированного гемоглобина, суммарное количество HbA_1 составляет до 8% (нормальные показатели могут несколько варьировать в зависимости от используемого метода определения). У больных сахарным диабетом при постоянной гипергликемии или НТГ фракция HbA_{1c} увеличивается, так как усиливается включение глюкозы в молекулу гемоглобина. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} до 6% свидетельствует о компенсации СД, 6–7% — о субкомпенсации, свыше 7% — о декомпенсации.

Определение уровня гликированного гемоглобина рекомендуется проводить 1 раз в 2–3 мес. для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. Следует подчеркнуть, что надежный контроль за компенсацией СД возможен только при систематическом контроле как за уровнем гликемии в течение суток, так и уровнем гликированного гемоглобина, так как показатель последнего у декомпенсированных пациентов с частыми гипогликемическими состояниями может оказаться нормальным.

Таблица 5.6

Соответствие уровня гликированного гемоглобина уровню среднесуточной гликемии в плазме

НbA _{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л	НbA _{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л	НbA _{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л	НbA _{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Не рекомендуется использовать уровень гликированного гемоглобина для контроля за компенсацией СД у пациентов с уреимией, муковисцидозом, гемолитической анемией, находящихся на гемодиализе, а также при заболеваниях, сопровождающихся нарушением синтеза мембраны эритроцита (талассемия, микроцитоз и др.).

Исследование уровня гликированного гемоглобина позволяет не только осуществлять контроль за состоянием углеводного обмена при СД, но и оценивать риск развития поздних диабетических осложнений. Так, в исследовании UKPDS (британское проспективное исследование по контролю сахарного диабета и развитию осложнений 1978–1998 гг., UK Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что повышение уровня гликированного гемоглобина на 1% повышает риск смертности, связанный с СД, на 21%, развития инфаркта миокарда — на 14%, прогрессирования болезней периферических сосудов — на 43%, микрососудистых осложнений — на 37%, диабетической катаракты — на 19%. И наоборот, снижение уровня НbA_{1c} на 1% в течение 10 лет уменьшает частоту осложнений СД в целом на 21%, микрососудистые осложнения на 35%, инфаркт миокарда на 18%, инсульт на 15%, смертность по диабету на 25%, общую смертность на 17%.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования НbA_{1c} для диагностики сахарного диабета. В качестве диагностического критерия выбран уровень НbA_{1c} ≥ 6,5%. В случае отсутствия симптомов острой метаболической

декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух показателей, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный НbA_{1c} или однократное определение НbA_{1c} совместно с уровнем глюкозы.

Фруктозамин. Фруктозамин является представителями гликированных белков крови и тканей. Они образуются в процессе неферментативного гликирования протеинов при синтезе альдимида и кетоамина. Повышение уровня фруктозамина свидетельствует о транзитном или постоянном повышении уровня глюкозы в крови в течение 1–3 нед. У здоровых лиц уровень фруктозамина — 2–2,8 ммоль/л, уровень 2,8–3,2 ммоль/л свидетельствует о субкомпенсации СД, при декомпенсации СД уровень фруктозамина повышается до 3,7 ммоль/л и выше. Определение фруктозамина обычно используют для контроля за компенсацией СД у детей и беременных.

Определение концентрации кетоновых тел в крови и моче. Кетоновые тела — группа органических соединений, являющихся продуктами липидного, углеводного и белкового обмена. К кетоновым телам относят β-гидроксимасляную, ацетоуксусную кислоту и ацетон. У здорового взрослого человека в сыворотке крови содержится 34,4–430,5 мкмоль/л (0,2–2,5 мг/100 мл) кетоновых тел, с мочой за сутки выделяется 20–54 мг кетоновых тел. В физиологических условиях в крови содержание β-гидроксимасляной кислоты колеблется в пределах 20–270 мкмоль/л, уровень ацетоуксусной кислоты не превышает 0,1 ммоль/л.

Возрастание уровня кетоновых тел в крови и моче свидетельствует о выраженной декомпенсации сахарного диабета. Это характерно для СД 1, но может быть и при СД 2 в случае выраженной инсулиновой недостаточности. Снижение утилизации глюкозы как источника энергии при абсолютном или выраженном относительном дефиците инсулина закономерно приводит к усиленному липолизу и гидролизу триглицеридов в жировой ткани. Свободные жирные кислоты распадаются путем β -окисления до ацетилкоэнзима А, который затем окисляется в цикле Кребса. При СД усиление липидного метаболизма приводит к накоплению ацетилкоэнзима А, который в ходе последовательных реакций превращается в ацетоуксусную кислоту. Основное ее количество восстанавливается в печени до β -гидроксibuтирата, а небольшое декарбоксилируется с образованием ацетона. Когда кетогенез увеличивается до такой степени, что кетолитизис в тканях становится неспособным обеспечивать распад образующихся кетоновых тел, они начинают накапливаться в крови и фильтроваться в мочу.

Пропорции в крови между кетоновыми телами индивидуальны и зависят от выраженности кетогенеза. При незначительном кетозе основным компонентом является ацетоуксусная кислота. Ее превращение в более слабую β -гидроксимасляную кислоту является результатом проводимых дезинтоксикационных мероприятий. Ацетон в значительном количестве может быть удален из крови дыхательной системой, поэтому его уровень среди этих трех компонентов является наименьшим. Соотношение кетоновых тел в моче по данным литературы следующие: ацетон — 3–4%, ацетоуксусная кислота — 30–45%, β -гидроксимасляная — 60–70%. Отношение β -гидроксимасляная кислота/ацетоуксусная кислота в норме обычно составляет 3:1. Его величина при кетоацидозе возрастает до 6:1 или 12:1.

Следует помнить, что кетоновые тела могут обнаруживаться не только при СД, но также при тяжелых лихорадочных состояниях, неукротимой рвоте, беременности, длительном голодании, алкогольной интоксикации, в постоперационном периоде, при гипо- и гипервентиляции,

болезни Гирке (гликогеноз). Транзиторная кетонурия может наблюдаться после приема большого количества жиров, не сбалансированного метаболизмом углеводов.

Кетоновые тела (ацетон) в моче у больных СД необходимо определять при высокой гликемии и глюкозурии (несколько определений подряд уровня глюкозы выше 14–15 ммоль/л в крови или 3% в моче), сопутствующих заболеваний, особенно с повышением температуры тела, стрессе, при появлении симптомов кетоацидотического состояния (тошнота, рвота, боли в животе, фруктовый запах при дыхании, учащенное дыхание, жажда и учащенное мочеиспускание, усталость, слабость), что позволяет своевременно диагностировать декомпенсацию СД и предотвращать развитие диабетической комы.

Для определения кетоновых тел используют методы и пробы, основанные на реакциях, специфичных либо для ацетона, либо для ацетоуксусной кислоты. Большое количество методов количественного определения кетоновых тел основано на реакции с салициловым альдегидом (метод Нательсона). В обычной практике, главным образом при исследовании мочи, применяют качественные методы определения кетоновых тел. Наибольшее применение нашли нитропруссидные методы (пробы Легалья, Ротера, Ланге), специфичные главным образом для ацетоуксусной кислоты. В ходе пробы ацетоацетат реагирует с нитропруссидом, образуя комплекс пурпурного цвета. Метод исследования с нитропруссидом дает полуколичественную оценку ацетоацетата в моче, причем интерпретация результатов осуществляется визуально при сравнении полученного цвета тест-полоски с цветовой шкалой. Реакций, специфичных для β -гидроксимасляной кислоты, не описано. Применяемая для определения β -гидроксимасляной кислоты проба Гардта предполагает предварительное окисление ее при помощи перекиси водорода в ацетоуксусную и дальнейшее определение с нитропруссидом натрия.

Тест-полоски для определения кетонурии удобно использовать для экспресс-анализа и самоконтроля. Для определения кетоновых тел в моче существует множество тест-полосок

(«Кетоурихром», «Ацетест» и др.), в том числе комбинированных, с одновременным определением глюкозы («Кетоглюк»).

Однако определение ацетоацетата в моче с помощью тест-полосок имеет ряд ограничений:

- ложноотрицательные результаты отмечают­ся при продолжительном воздействии воз­духа на тест-полоски или при исследовании мочи с высокой кислотностью, например после приема большого количества аскорбиновой кислоты;
- ложноположительные результаты при использовании реагентов, содержащих нитропруссид, могут отмечаться при взаимодействии с сульфгидрильными препаратами, в том числе каптоприлом, которые получает пациент;
- определение ацетоацетата в моче является качественным методом и зависит от способности пользователя отличать цвета на шкале;
- обнаружение ацетоацетата в моче зависит от возможности совершить мочеиспускание, а его уровень в моче часто отстает на 2–4 ч от соответствующих уровней кетоновых тел в крови.

В настоящее время существуют методы количественного определения уровня β -гидроксимасляной кислоты в крови, основного кетонового тела. Эти методы предпочтительней исследования уровня ацетона в моче для диагностики и контроля диабетического кетоацидоза. Большинство исследователей определяют нормальную концентрацию β -гидроксимасляной кислоты у пациентов с СД на уровне ниже 0,5 ммоль/л, гиперкетонемия — при уровне выше 1 ммоль/л, а наличие риска кетоацидоза при уровне выше 3 ммоль/л.

В последние годы появились приборы, позволяющие измерять уровень β -гидроксимасляной кислоты в домашних условиях. Так, определение содержания β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови возможно с помощью тест-полосок и глюкометра-кетометра «Оптиум» (Abbott Laboratories, USA). В настоящее время прибор одобрен для использования в домашних условиях для раннего выявления диабетического кетоацидоза.

Определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) отражает эндогенную секрецию инсулина только у лиц, никогда не получавших инсулин. Это связано с тем, что реактивы взаимодействуют не только с эндогенным ИРИ, но и с экзогенно вводимыми больному препаратами инсулина.

Существуют иммуноферментные (ИФА) и радиоиммунологические (РИА) методы определения ИРИ. В норме уровень ИРИ в сыворотке крови составляет 3–20 мкЕД/мл (РИА). У больных СД 1 уровень ИРИ резко снижен, у больных СД 2 в начале заболевания может быть умеренно повышен (компенсаторная гиперинсулинемия), но по мере истощения β -клеток его уровень также снижается.

Определение С-пептида в сыворотке крови. В случае, если больной уже получает инсулин, для оценки функционального состояния β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и установления типа диабета проводят исследование содержания С-пептида в сыворотке крови. Уровень С-пептида отражает эндогенную секрецию инсулина независимо от проводимой инсулинотерапии.

С-пептид — это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого из проинсулина образуются эквимоллярные количества инсулина и С-пептида, секретируемые в кровь. Учитывая, что препараты инсулина не содержат С-пептида, определение этого белка в сыворотке крови позволяет оценить функциональное состояние островкового аппарата поджелудочной железы у пациентов, получающих инсулин. Кроме того, инсулин на 50% связывается в печени, имея время полужизни в периферической крови около 4 мин. После забора крови для определения уровня инсулина анализ должен быть произведен не позднее чем через 4–6 ч. С-пептид из кровотока печенью не удаляется и имеет время полужизни в крови около 30 мин. Кроме того, он не связывается рецепторами на периферии. Поэтому определение С-пептида наиболее надежно отражает функциональное состояние островкового аппарата поджелудочной железы.

Концентрация С-пептида в сыворотке крови здоровых людей, определенная методом РИА,

составляет 0,5–3,0 нмоль/л. У больных СД 1 уровень С-пептида снижен, у больных СД 2 умеренно повышен, в норме или понижен (при истощении β -клеток — абсолютный дефицит инсулина).

У здоровых людей концентрация С-пептида натощак низкая и повышается до различных значений по мере повышения уровня глюкозы в крови. Поэтому стандартизированное определение уровня С-пептида натощак часто используют для выявления уровня базальной секреции инсулина. Однако этот показатель не очень удобен для использования у пациентов вне клиники, ведущих активный образ жизни. Это побудило ряд исследователей выяснить, имеются ли различия в уровнях С-пептида натощак и в пробах, взятых случайным образом в течение дня. Было выявлено, что концентрация С-пептида в пробах, взятых в течение дня (не натощак), равная 0,30 нмоль/л, является точкой разделения, позволяющей идентифицировать СД 1. Прогностическая ценность теста выявления СД 1 по уровню С-пептида до 0,30 нмоль/л составляет 94%.

Более информативно определение уровня С-пептида на фоне стимулирующих проб. Наибольшее распространение получил тест с глюкагоном. Глюкагон в дозе 1 мг вводится внутривенно. Уровень С-пептида определяют натощак и через 6 мин после введения глюкагона. Концентрация С-пептида натощак выше 0,6 нмоль/л и после введения глюкагона выше 1,1 нмоль/л свидетельствует о достаточной секреторной активности β -клеток. Концентрация стимулированного С-пептида менее 0,6 нмоль/л говорит о потребности в экзогенном инсулине. Предшествующая в течение нескольких дней инсулинотерапия не искажает результаты теста. Тест не рекомендуется проводить на фоне выраженной декомпенсации СД, так как гипергликемия оказывает токсическое действие на β -клетки, что может вызвать неадекватно низкий ответ на стимуляцию.

Определение проинсулина. Проинсулин синтезируется в β -клетках поджелудочной железы, являясь основной формой хранения инсулина. Основная часть синтезированного проинсулина расщепляется с образованием инсулина и

С-пептида. Проинсулин обладает гораздо меньшей биологической активностью (примерно 1:10) и более длинным периодом полувыведения (примерно 3:1), чем инсулин.

В норме уровень проинсулина в крови составляет 3,3–28,0 пмоль/л, что составляет около 10–20 % общего иммунореактивного инсулина натощак (на молярной основе). Повышение проинсулина может быть при СД 2, дефектах секреции островковых β -клеток, приеме производных сульфонилмочевины, а также инсулиноме, циррозе печени, хронической почечной недостаточности.

Полагают, что увеличение уровня проинсулина у больных СД 2 является следствием инсулинорезистентности или результатом дефекта процесса синтеза и катаболизма проинсулина и инсулина. Выявление повышенного уровня проинсулина и увеличение соотношения проинсулин/инсулин может быть маркером нарушения синтеза и секреции инсулина у пациентов без явного СД и свидетельствовать о высоком риске развития диабета.

Иммунологические маркеры сахарного диабета 1-го типа. К иммунологическим маркерам сахарного диабета 1-го типа относятся антитела к β -клеткам островков Лангерганса (ICA), антитела к инсулину (IAA), к изоформам глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и 67 000 (GAD), фосфотирозинфосфатазе. Определение этих антител в периферической крови важно для выявления в популяции лиц, предрасположенных к развитию заболевания, и родственников больных диабетом, имеющих генетическую предрасположенность к СД 1. По рекомендациям ВОЗ определение этих маркеров является дополнительным лабораторным тестом, позволяющим контролировать развитие диабета. Наиболее надежно одновременное исследование в крови 2–3 маркеров. Установлено, что риск клинического проявления болезни на протяжении 5 лет составляет 0%, если не обнаружено никаких антител, 20% — при наличии аутоантител только одного типа, 44% — при наличии двух любых аутоантител и 95% и более при обнаружении трех любых аутоантител.

Антитела к β -клеткам островков Лангерганса (ICA). Впервые эти аутоантитела были выявлены в 1974 г. G. Bottazzo и сотрудниками в сыворотке больного с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа, не страдающего СД 1. Несколько позже они были обнаружены в сыворотке крови больных с впервые выявленным СД 1. Аутоантитела к островковым клеткам — это совокупность антител (главным образом IgG) к различным цитоплазматическим антигенам островковых клеток. Выработка специфических антител ведет к разрушению островковых клеток и нарушению синтеза инсулина, что проявляется клиническими признаками СД 1. СД 1 характеризуется наличием асимптоматической стадии предиабета, которая может длиться в течение нескольких лет. В большинстве случаев у таких пациентов выявляются антитела к β -клеткам островков Лангерганса и/или антитела к инсулину. Эти антитела появляются в сыворотке за 5–12 лет до клинического проявления СД 1, их титр увеличивается на поздней стадии доклинического периода. Таким образом, определение уровня ICA может использоваться для ранней диагностики и выявления предрасположенности к развитию СД 1.

Антитела к β -клеткам островков Лангерганса (ICA) пока остаются единственным стандартизированным иммунологическим маркером доклинического периода СД 1. Эти антитела определяют в специализированных лабораториях непрямым иммунофлюоресцентным методом.

Антитела к инсулину (IAA). Антитела к эндогенному инсулину (IAA) были впервые описаны J.P. Palmer в 1983 г. у больных СД 1 до назначения им инсулинотерапии. Предполагается, что образование антиинсулиновых аутоантител происходит в ответ на высвобождение инсулина и его предшественников при разрушении β -клетки. Антитела к инсулину находят у 35–40% пациентов с впервые выявленным СД 1. Они могут выявляться на стадии предиабета и при клинически явном заболевании. Антиинсулиновые антитела в ряде случаев также появляются у пациентов после лечения инсулином. Обнаружена взаимосвязь между

появлением IAA и возрастом дебюта заболевания (они не выявляются у детей младше 5 лет), а также скоростью развития клинической картины СД.

Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Декарбоксилаза глутаминовой кислоты — это мембранный фермент, осуществляющий биосинтез тормозного нейромедиатора центральной нервной системы — гамма-аминомасляной кислоты, который был впервые выявлен у пациентов с генерализованными нервными расстройствами. GAD — это очень информативный маркер для идентификации предиабета у лиц с высоким риском развития СД 1. Эти антитела могут выявляться за несколько лет до клинического проявления болезни. Часть исследований касается также вопроса о длительности присутствия в крови больных диабетом антител к GAD. Известно, что у больных СД 1 изначально высокий титр ICA-антител постепенно снижается и через определенный период времени не определяется совсем. Проспективные исследования у больных СД показали, что GAD определяются в крови пациентов даже по прошествии 10 лет. Способность антител сохраняться в крови в течение продолжительного времени дает возможность проводить обследование пациентов с большим «стажем» СД, осуществлять ретроспективное тестирование сывороток, а также контролировать уровень титра антител в динамике. Факторы, влияющие на частоту выявления GAD, включают в себя возраст пациентов и HLA-гаплотип. Показано, что частота обнаружения антител к GAD растет с возрастом дебюта заболевания и зависит от наличия у больного гаплотипа HLA-DR3.

По данным различных исследований, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» СД 1 составляет: ICA — 60–90%, IAA — 16–69%, GAD — 22–81%. Определение этих маркеров в 97% случаев позволяет дифференцировать СД 1 от СД 2, когда клиника первого маскируется под 2-й тип. Определение этих антител также позволяет диагностировать латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Изучение прогностической значимости иммунологических показателей у взрослых больных с медленно прогрессирующим СД 1

выявило высокую степень корреляции между присутствием в крови этих антител и последующим развитием инсулиновой недостаточности.

Следует отметить, что роль этих антител в деструкции β -клеток остается пока не полностью установленной. Многие исследователи считают, что появление указанных антител следует рассматривать как следствие происходящих аутоиммунных процессов, другие же приписывают им инициирующее значение (это больше касается аутоантител к GAD). Большинство ученых придерживаются мнения, что аутоантитела являются лишь свидетельством аутоиммунных реакций, протекающих в организме, и непосредственно не вовлечены в механизмы деструкции β -клеток.

Генетические маркеры сахарного диабета. Наиболее информативными генетическими маркерами СД 1 являются HLA-антигены. Антигены тканевой совместимости участвуют в распознавании чужеродной ткани и формировании иммунного ответа.

Чтобы выяснить, какая именно аллель того или иного гена HLA присутствует у данного человека, необходимо определить последовательность нуклеотидов ДНК в этой аллели. Эту процедуру называют генотипированием или просто типированием. HLA-типирование проводят методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Типирование генов HLA — это основной инструмент в оценке риска развития СД 1-го типа среди населения, особенно у родственников больных СД 1 и важный вспомогательный метод в дифференциальной диагностике сахарного диабета при развитии заболевания после 30 лет, в частности в своевременной диагностике LADA. Связь между генами HLA и СД 1 подтверждается результатами популяционных исследований и семейного анализа. Популяционные исследования выявляют достоверно более высокую встречаемость определенных вариантов аллелей (генетических маркеров риска) у больных по сравнению со здоровыми лицами. Анализ семей больных СД 1 обнаруживает достоверно более высокое содержание предрасполагающих аллелей у близнецовых

пар по сравнению с тем, что ожидается при случайной сегрегации.

В настоящее время считается, что предрасположенность с высокой степенью риска развития СД 1 сочетается с гаплотипами HLA:

- DR3 (DRB1*0301*DQA1*0501DQB1*0201);
- DR4 (DRB1*0401*DQA1*0301DQB1*0302).

Предрасположенность умеренной степени риска сочетается с гаплотипами:

- DR1 (DRB1*01DQA1*0101DQB1*0501);
- DR8 (DRB1*0801DQA1*0401DQB1*0402);
- DR9 (DRB1*0902DQA1*0301DQB1*0303);
- DR10 (DRB1*1001DQA1*0301DQB1*0501).

Протективное действие высокой степени к развитию СД 1 сочетается с гаплотипами:

- DR2 (DRB1*1501DQA1*0102DQB1*0602);
- DR5 (DRB1*1101DQA1*0501DQB1*0301);

умеренной степени:

- DR4 (DRB1*0401DQA1*0301DQB1*0301);
- DR4 (DRB1*0403DQA1*0301DQB1*0302);
- DR7 (DRB1*0701DQA1*0201DQB1*0201).

Несомненно, что значимость отдельных генов в предрасположенности к СД 1 не окончательная и по мере уточнения механизмов, участвующих в передаче семейной предрасположенности к СД 1, будет происходить «переоценка» значимости каждого гена.

Молекулярно-генетические исследования используются также для диагностики MODY. Эти исследования позволяют не только идентифицировать вариант MODY, но и прогнозировать клиническое течение заболевания, а также выявить носителей мутаций среди близких родственников. В настоящее время с помощью молекулярной генетики выявлен ряд мутаций генов, приводящих к развитию вариантов СД, названных MODY-1—MODY-5. Существуют и другие подтипы MODY, мутации генов, ответственных за их развитие в настоящее время продолжают изучаться.

Развитие MODY-1 обусловлено мутациями гена, кодирующего ядерный фактор-4 α гепатоцитов (HNF-4 α , локус 20q). Этот фактор относится к надсемейству стероидных/тиреоидных рецепторов и является регулятором экспрессии ядерного фактора-1 α гепатоцитов. Предполагают, что ядерный фактор-4 α гепатоцитов ока-

зывает опосредованное влияние на функцию β -клеток, изменяя экспрессию ядерного фактора-1 α гепатоцитов. Ядерный фактор-4 α экспрессируется в печени, кишечнике и островках поджелудочной железы.

Мутации гена глюкокиназы, который расположен на коротком плече 7-й хромосомы, ответственны за развитие MODY-2. Снижение активности мутантной глюкокиназы может приводить к уменьшению притока глюкозы в β -клетки и повышению порога концентраций глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина. В результате снижение секреции инсулина может достигать 60%. Секреторный ответ инсулина на аргинин у больных MODY-2 обычно сохранен. Помимо нарушений функции β -клеток при данном подтипе MODY нарушаются процессы накопления гликогена в печени, увеличивается скорость глюконеогенеза.

MODY-3 — это следствие мутации гена ядерного фактора-1 α (локус12q), экспрессирующегося в печени, β -клетках поджелудочной железы и других тканях. Ядерный фактор-1 α гепатоцитов является фактором транскрипции, который участвует в экспрессии нескольких генов печени, а также действует как слабый трансактиватор гена инсулина. У лиц с развившимся диабетом MODY-3 и носителей мутаций без диабета выявляется нарушение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы или лейцина при отсутствии выраженной инсулинорезистентности.

Мутации гена фактора-1 регуляции промотора гена инсулина (IPF-1) приводят к развитию MODY-4. Фактор-1 регуляции промотора гена инсулина является фактором транскрипции, который контролирует развитие поджелудочной железы и экспрессию ключевых генов β -клеток, включая ген инсулина. Дефект IPF-1 приводит к нарушению развития β -клеток, а также к нарушению экспрессии переносчика глюкозы GLUT-2 и/или глюкокиназы. Новорожденные с мутациями обоих аллелей имеют агенезию поджелудочной железы.

Подтип MODY-5 обусловлен нарушениями гена, кодирующего ядерный фактор-1 β гепатоцитов, который регулирует транскрипционную активность и функционирует как гомодимер

и гетеродимер. Ядерный фактор-1 β экспрессируется в поджелудочной железе и почках.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз разных типов сахарного диабета устанавливается на основании клинических и лабораторных данных, а также иммунологических и генетических маркеров. В табл. 5.7 представлены основные дифференциальные признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типа.

Идиопатический сахарный диабет 1-го типа можно заподозрить, если типичная клиническая картина СД 1 развивается в возрасте старше 30 лет, у лиц с избыточной массой тела или ожирением. При этом имеется склонность к развитию кетоацидоза, но отсутствуют иммунологические маркеры поражения β -клеток (антитела к инсулину, β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе). Секреция С-пептида сохранена, чаще снижена, но его показатели выше по сравнению с аутоиммунным СД 1. Дебют заболевания, как правило, острый с высокой гипергликемией и часто с развитием кетоацидоза, что является причиной быстрого назначения инсулинотерапии. Со временем потребность в инсулине уменьшается или исчезает совсем, наступает период длительной ремиссии. Период от начала заболевания до наступления ремиссии занимает около 6 мес., а сам период ремиссии — от 1,5 до 2 лет. Таким образом, для идиопатического СД 1 характерно волнообразное течение заболевания с периодами ремиссии, не требующими сахароснижающей терапии, и удовлетворительными показателями углеводного обмена, которые могут сменяться состоянием кетоацидоза и повторным назначением инсулина. По некоторым данным, в начале заболевания инсулинотерапия может сочетаться с назначением ПСП на фоне диеты. Идиопатический СД 1 имеет четкое наследование, но не связан с HLA-системой. При проведении HLA-генотипирования чаще выявляются нейтральные или протективные гаплотипы.

Все подтипы MODY (диабет взрослого типа у молодых лиц) имеют общие клинико-лабораторные особенности: дебют заболевания до 25 лет, масса тела — чаще нормальная, кетоацидоз развивается крайне редко, антитела к островковым клеткам и глутаматдекарбоксила-

Таблица 5.7

Основные различия СД 1 и СД 2

Признак	СД 1	СД 2
Возраст к началу заболевания	Молодой, обычно до 30 лет, пик — пубертат	Старше 40 лет
Начало болезни	Острое	Постепенное
Масса тела	Снижена	Избыточная или ожирение
Пол	Несколько чаще мужчины	Чаще женщины
Выраженность клинических симптомов	Резкая	Умеренная
Течение диабета	В части случаев лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Склонность к кетоацидозу	Как правило, не развивается
Уровень кетоновых тел в крови	Часто повышен	Обычно в пределах нормы
Анализ мочи	Глюкозурия, ацетонурия	Глюкозурия
Сезонность начала заболевания	Часто осенне-зимний период	Отсутствует
Инсулин и С-пептид плазмы	Снижены	В норме или повышены
Состояние поджелудочной железы	Уменьшение количества β -клеток	В начале заболевания количество β -клеток в норме
Инсулит	Присутствует в первые недели заболевания	Обычно отсутствует
Иммунологические маркеры	Почти всегда обнаруживаются	Обычно отсутствуют
Генетические маркеры	Сочетание с HLA-DR3, -DR4, -DQA1, -DQB1	Не отличаются от здоровой популяции
Конкордантность у монозиготных близнецов	Меньше 50%	Больше 90%
Частота СД у родственников	Меньше 10%	Больше 20%
Лечение	Инсулин, диета	Диета, пероральные сахароснижающие препараты, реже инсулин
Поздние осложнения	Преимущественно микроангиопатии	Преимущественно макроангиопатии

зе как правило отсутствуют, уровень С-пептида высокий, компенсация достигается назначением ПСП. Более тяжелое течение характерно для MODY-1 и MODY-3, которые имеют сходные клинические черты, и на долю которых приходится 20–75% всех случаев MODY. MODY-1, как правило, выявляется в возрасте до 25–30 лет. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст (9–13 лет). У большинства детей и подростков, а также у молодых взрослых больных СД протекает бессимптомно. Однако у части больных на фоне интеркуррентных заболеваний развиваются классические клинические проявления вплоть до кетоацидоза. Для клинического фенотипа MODY-3 характерно относительно позднее начало (после пубертата), но затем быстрое развитие заболевания от НТГ до явного сахарного диабета. Приблизительно у $1/3$ больных MODY-3 в течение 3–25 лет развивается инсулинопотребность. Для этого подтипа MODY характерно частое развитие диабетических осложнений, особенно ретинопатии. При MODY-2 (10–65% всех случаев MODY) имеется нарушение секреторной реакции β -клеток на глюкозу с выраженной гипергликемией после еды и умеренной — натощак. Этот клинический фенотип MODY проявляется в возрасте 5–10 лет, характеризуется легким течением, большинство больных не нуждаются в медикаментозном лечении. MODY-4 развивается после пубертата, в среднем в 35 лет. Этот вариант MODY встречается редко, кетоацидотические состояния у таких больных не отмечались. При мутации двух аллелей гена IPF-1 заболевание проявляется с периода новорожденности, дети рождаются с агенезией поджелудочной железы. Клинический фенотип MODY-5 ассоциирован с почечной дисфункцией, которая может предшествовать манифестации СД и быть причиной смерти от почечной недостаточности. У больных MODY-5 могут наблюдаться и такие урогенитальные нарушения, как поликистоз почек, олигомеганефрония и вагинальная аплазия. Манифестация MODY-5 может происходить в любом возрасте. При этом течение заболевания более мягкое, метаболические нарушения корригируются диетой, хотя в ряде случаев может потребоваться инсулинотерапия.

Клиническая картина заболевания у больных LADA типична для СД 2, этот диабет развивается у лиц старше 35 лет с нормальной массой тела, в начале заболевания компенсация достигается назначением диеты и ПСП. Однако в дальнейшем через 1–3 года развивается инсулинозависимость. Уровень С-пептида при диабете LADA снижен. У большинства таких больных обнаруживаются иммунологические и генетические маркеры СД 1. По данным ГУ ЭНЦ РАМН, «классические» гаплотипы, характерные для СД 1, выявляются у 37,5% больных LADA, у 6% пациентов выявляются прогностические гаплотипы. Последний факт может объяснять медленное прогрессирование и более мягкое течение этого типа СД. У пациентов с LADA имеются и определенные особенности в развитии хронических осложнений СД, особенно макрососудистых. Эти пациенты составляют группу высокого риска развития и прогрессирования поражения сердца.

Сахарный диабет дифференцируют также от ренальной глюкозурии, почечного диабета, алиментарной глюкозурии и несахарного диабета. Ренальная глюкозурия может развиваться у беременных, при нефрозе, пиелонефрите, гломерулонефрите, отравлении цианидами, при органических и функциональных поражениях ЦНС, лечении глюкокортикоидами. Почечный диабет возникает вследствие генетических дефектов в ферментах реабсорбции глюкозы — гексокиназы и щелочной фосфатазы. Ренальная глюкозурия и почечный диабет обусловлены снижением почечного порога для глюкозы. В отличие от сахарного диабета, при почечном диабете, ренальной или алиментарной (после приема больших количеств сахара) глюкозурии отмечается нормальное содержание глюкозы в крови натощак и после еды, не нарушены показатели глюкозотолерантного теста. Глюкозурия при почечном диабете не зависит от количества введенных углеводов, обычно незначительна. При почечном диабете отсутствуют симптомы и осложнения, присущие СД. Течение почечного диабета обычно благоприятное. Редко при резко выраженной глюкозурии может появиться полидипсия и полиурия. В некоторых случаях возникает «го-

лодный кетоз», что может симулировать картину декомпенсированного СД. Это обусловлено значительной потерей углеводов с мочой, рвотными массами, жидким стулом и т.д.

Для несахарного диабета в отличие от СД характерна выраженная полидипсия и полиурия (количество выпитой и выделенной жидкости может достигать 20 л/сут и более), нормогликемия, отсутствие глюкозы в моче, гиперосмолярность плазмы (более 290 мосм/кг), гипернатриемия, гипоосмолярность мочи (100–200 мосм/кг), низкая плотность мочи (1000–1005). При сочетании сахарного и несахарного диабета глюкозурия увеличивает концентрацию мочи, но даже при большом содержании в ней сахара ее плотность снижена (1012–1020).

Литература

- Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704 с.
- Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р.* Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — 176 с.
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2011.
- Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 544 с.
- Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА, 2009. — 487 с.
- Петрайкина Е.Е., Рытиков Н.С.* Диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов // Лечащий врач. — 2005. — № 5. — С. 54–58.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: Пособие для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 40 с.
- Хиггинс К.* Расшифровка клинических лабораторных анализов / Пер. с англ.; под ред. проф. В.Л. Эмануэля. — 3-е изд., испр. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. — 376 с.
- Шестакова М.В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия: этиология, патогенез, лечение: Пособие для врачей / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина для вас, 2005. — 56 с.
- Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H.* The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death: a population-based study of 13000 men and women with 20 years of fol-

- low-up // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164 (13). — P. 1422–1426.
- Giorda C.B., Avogaro A., Maggini M. et al. The DAI Study Group. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetes: the DAI study // Stroke. — 2007. — Vol. 38 (4). — P. 1154–1160.
- Isidro M.C., Ruano B. Bone disease in diabetes // Carr. Diabet. Rev. — 2010. — Vol. 6 (3) — P. 144–155.
- Nakagami H., Kaneda Y., Ogihara T., Morishita R. Endothelial dysfunction in hyper glycemias as a trigger of atherosclerosis // Curr. Diabetes Rev. — 2005. — Vol. 1 (1). — P. 59–63.
- Smajlovic D., Salihovic D., Braunstein E.M. et al. Stroke in patients with diabetes mellitus: a hospital based study // Med. Arh. — 2006. — Vol. 60. — P. 63–65.
- Taboutlet P., Haas L., Porcher R. et al. Urinary acetoacetate or capillary β -hydroxybutyrate for the tests of glycaemia in diabetes // American Diabetes Association — 2004. — Vol. 11. — P. 251–258.
- Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics / Ed. C. Burtis, E. Ashwood, D. Bruns. — St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, 2006. — 2412 p.
- Torn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes // Clin. Lab. — 2003. — Vol. 49. — P. 1–10.

5.2.5. Офтальмологические осложнения сахарного диабета (Е.Г. Старостина)

К офтальмологическим осложнениям СД относится диабетическая ретинопатия (ДР), диабетическая вторичная глаукома, диабетическая катаракта.

Диабетическая ретинопатия — патология сетчатки, обусловленная диабетической микроангиопатией и в отсутствие лечения приводящая к слепоте. Именно ДР является причиной более 80% случаев слепоты, связанной с СД, и ведущей причиной потери зрения у взрослого трудоспособного населения развитых стран. Так, в разных странах слабовидение или слепота отмечаются у 7,7–9,6% больных СД 1 и у 2–13% больных СД 2. Ежегодно в мире регистрируется около 40 000 новых случаев слепоты, обусловленной ДР. Естественное течение ДР хорошо изучено, выделены ее формы, угрожающие зрению, — пролиферативная ДР (ПДР) и диабетическая макулопатия (ДМ). Снижение остроты зрения при СД 1 чаще вызвано ПДР, а при СД 2 — ДМ. Если своевременно, еще до явного ухудшения зрения, провести

адекватное лечение, то слабовидение и слепоту можно предотвратить в 80–90% случаев ПДР и в 60% — ДМ.

Факторы риска и патогенез. Наиболее важные факторы появления и прогрессирования ДР делятся на модифицируемые — гипергликемия, артериальная гипертензия, возможно, дислипидемия, и немодифицируемые — длительность СД, пубертатный возраст, беременность, операция экстракции катаракты.

Влияние гипергликемии доказано в длительных проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Исследование компенсации углеводного обмена и осложнений СД 1 (DCCT) продемонстрировало, что при поддержании гликемии, близкой к нормальной ($HbA_{1c} \approx 7\%$), в течение 6,5 лет вероятность развития ДР уменьшается на 76%; прогрессирование на 54%, переход в ПДР или препролиферативную ДР на 47%, потребность в лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) — на 51%, риск ДМ — на 23% (все показатели — в сравнении с таковыми при $HbA_{1c} \approx 9\%$). В Британском проспективном исследовании диабета (UKPDS) при СД 2 на каждый 1% снижения HbA_{1c} риск появления ДР уменьшался на 37%, потребность в ЛКС — на 29%, риск кровоизлияния в стекловидное тело — на 23%, вероятность прогрессирования ДР — на 17%.

В первые 3–5 лет СД 1 ДР возникает очень редко, затем ее частота быстро растет до более 90% через 20 лет. В первые 10 лет ПДР, как правило, отсутствует, но затем ее распространенность резко увеличивается, достигая 60% через 20 лет заболевания. При СД 2 картина иная: в первые 5 лет ДР имеется примерно у 30% и прогрессирует медленнее, чем при СД 1 (через 20 лет — в среднем 60%, максимум — 80%); частота ПДР, как правило, не превышает 40%. В UKPDS у 34–39% больных уже к моменту выявления СД 2 имелась непролиферативная, у 4–8% — препролиферативная ДР; через 3 года непролиферативная ДР отмечалась у 40%, пре- и пролиферативная — у 5%, через 9 лет — у 40 и 10% соответственно. Сочетанное влияние гипергликемии и длительности СД на развитие ДР подтвердилось в проведенном нами когортном исследовании в случайных выбор-

ках больных СД 1 в Москве и Дюссельдорфе (Германия). Эти группы не различались ни по каким клинико-лабораторным характеристикам, кроме уровня HbA_{1c} *: 12,6% у московских и 10,0% у немецких больных. У половины больных в Москве ДР обнаруживалась уже через 7–8 лет от дебюта СД 1, тогда как у половины немецких больных — не ранее чем через 15 лет.

Артериальная гипертензия — еще один важнейший независимый фактор риска ДР, ДМ и слепоты. В эпидемиологических исследованиях появление и степень тяжести ДР зависели как от систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД). Так, у больных СД 1 с САД в верхнем квартиле риск ДР в 1,8 раза выше, чем при САД в нижнем квартиле, а частота ПДР при гипертензии выше в 3,6 раза. При СД 2 появление и прогрессирование ДР зависит в большей степени от САД, чем от ДАД; строгий контроль АД уменьшает риск прогрессирования на 34%, риск снижения остроты зрения на 47%, потребность в ЛКС — на 35% за 10 лет.

Риск ДР, особенно ДМ, может повышать дислипидемия, хотя ее роль не столь доказана. Экссудативная ДМ обычно развивается на фоне более высоких уровней холестерина, чем у пациентов без ДМ. У больных с ДМ и гиперхолестеринемией прогноз по зрению обычно хуже. Однако в UKPDS ассоциация между уровнями холестерина в сыворотке, развитием твердых экссудатов и ДМ отсутствовала. Данных о безусловной положительной динамике на фоне гиполипидемической терапии также недостаточно.

Если СД 1 дебютирует у детей младшего возраста, то до пубертата ДР отмечается чрезвычайно редко. В пубертатном периоде риск ДР резко возрастает, что связано с частой декомпенсацией, пиком секреции СТГ и повышением концентрации ростовых факторов. Длительность СД до пубертата меньше влияет на риск ДР, чем его длительность после пубертата. В старческом возрасте ДР развивается реже, но прогрессиро-

вать может довольно быстро. ПДР у пожилых также встречается реже, чем у более молодых, возможно, благодаря возрастной ретракции задних отделов стекловидного тела. Частота ДМ растет с возрастом при обоих типах СД.

Независимым фактором прогрессирования ДР является беременность. Наибольший риск имеется у пациенток с резко выраженной декомпенсацией в начале беременности, с наиболее резким улучшением гликемии в ранние сроки беременности, а также при сопутствующей артериальной гипертензии и преэклампсии.

При СД 1 пол не влияет на частоту ДР, но у мужчин несколько чаще развивается ПДР. К моменту выявления СД 2 мужчины обычно имеют более тяжелые формы ДР, чем женщины. В UKPDS употребление алкоголя было ассоциировано с более высоким риском прогрессирования ДР, а курение, напротив, — с более низким. Однако доказательных данных о том, что курение или употребление алкоголя являются независимыми факторами, повышающими или снижающими риск ДР, недостаточно.

Сведения о роли генетических факторов в развитии ДР противоречивы, к тому же большинство исследований касается только СД 1. HLA-DR3, а также, возможно, HLA-B8 и HLA-B15 ассоциированы с повышением риска диабетической ретинопатии, а HLA-DR4 — со снижением или с повышением риска. Поскольку специфические генетические маркеры ДР не установлены, даже приблизительно прогнозировать ее индивидуальный риск невозможно.

Гипергликемия ведет к развитию ДР посредством нескольких главных механизмов: неэнзиматическое гликирование белков, полиольный путь обмена глюкозы, окислительный стресс, активация протеинкиназы С, нарушение обмена гексозаминов. Неэнзиматическое гликирование — это неферментное связывание глюкозы с белками с образованием конечных продуктов гликирования. При хронической гипергликемии бурное образование конечных продуктов гликирования нарушает структуру и функцию белков сосудистой стенки. Полиольный путь обмена глюкозы активируется в инсулиннезависимых тканях. При массивной диффузии глюкозы в эти клетки пропорционально уров-

* Исследование проводилось в 1989–1991 гг., когда определяли не HbA_{1c} , а HbA_1 (норма < 8%).

ню гипергликемии повышается активность фермента альдозоредуктазы, которая метаболизирует глюкозу с образованием избытка сорбитола и развитием осмотического повреждения клеток, усилением окислительного стресса и уменьшением продукции восстановленного глутатиона, оксида азота, миоинозитола. Сорбитол также усиливает гликирование белков сосудистой стенки, например коллагена.

Особую роль в патогенезе ДР играет протеинкиназа С (ПКС) — фермент, присутствующий практически во всех клетках и тканях и регулирующий экспрессию генов, пролиферацию клеток, сократимость миоцитов, клеточное и гуморальное звенья иммунитета, включая продукцию цитокинов и др. Окислительный стресс с избыточной продукцией супероксида в митохондриях и образование конечных продуктов гликирования ведут к активации ПКС-β и ПКС-δ в сетчатке, сосудах, сердце, почках и нервах. Результатом активации ПКС является усиление синтеза матричных белков базальной мембраны капилляров, активация лейкоцитов с повышением их способности к адгезии, активация, пролиферация и повышение проницаемости эндотелиальных клеток, усиление сократимости гладкомышечных клеток стенки сосудов, активация цитокинов и ростовых факторов (сосудистого эндотелиального ростового фактора [VEGF, или СЭРФ], фактора сосудистой проницаемости и др.) и усиление ангиогенеза. Общим итогом активации ПКС при ДР является пролиферация сосудов и развитие отека сетчатки.

Все эти биохимические нарушения приводят к формированию характерных патогистологических изменений: утолщению базальной мембраны капилляров, гибели перицитов и клеток эндотелия сосудов, окклюзии капилляров, пролиферации эндотелия и ангиогенезу с ростом новых сосудов, обладающих неполноценной стенкой, а также к образованию фиброзной ткани. При ДР страдает не только сосудистый, но и нейрональный компонент сетчатки. Патогистологические и электрофизиологические исследования указывают на нейродегенеративный процесс — гибель нейронов, глиоз, активация микроглии и нарушения обмена глутамата.

Основные патофизиологические нарушения при ДР касаются микроциркуляции и гемодинамики в сетчатке. Гликирование, активация ПКС и другие биохимические последствия гипергликемии усиливают дисфункцию эндотелия, активацию и адгезию лейкоцитов, повышают вязкость крови, агрегацию тромбоцитов, уменьшают способность эритроцитов к деформации, приводя к снижению капиллярного кровотока и микротромбозам. Из-за утолщения базальной мембраны и адгезии функционально активных лейкоцитов к эндотелию часть капилляров закрывается, выключаясь из кровотока. Возникающая при этом ишемия сетчатки является мощным стимулом для компенсаторного усиления ретинального кровотока. Важную роль в регуляции кровотока играют перициты, окружающие капилляр. Они обладают сократительными свойствами и в норме обеспечивают динамическое изменение просвета капилляров. Потеря перицитов уже на ранних этапах развития ДР ведет к тому, что вокруг закрытых капилляров образуются большие зоны с паретически расширенными капиллярами, потерявшими способность к ауторегуляции. На ФАГ видны эти участки ишемии, окруженные зонами гиперперфузии, на границе на сосуды действует мощный гидравлический стресс, повреждающий эндотелий еще функционирующих сосудов. Дисфункция эндотелия усугубляет нарушение тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза и способствует дальнейшему закрытию капилляров, замыкая «порочный круг» с нарастанием ишемии. Несмотря на увеличение зон ишемии по мере прогрессирования ДР, суммарный кровоток в сетчатке длительное время остается повышенным за счет компенсаторной реакции и пареза капилляров. Эта гиперперфузия усиливается при любом подъеме системного АД, которое резко повышает давление в расширенных капиллярах, приводя к их разрыву и интравитреальным кровоизлияниям.

Из-за повреждения структурных белков сосудистой стенки и высокого перфузионного давления жидкая часть крови пропотевает в окружающие ткани, формируя экссудаты и отек сетчатки. Проницаемость капилляров повышается

не только из-за гидравлического воздействия, но и в первую очередь под влиянием СЭРФ и цитокинов. Пассивная диффузия жидкости через капиллярную стенку возрастает, а реабсорбция по механизму активного транспорта через внутренней (сосудистый) и наружный (пигменто-эпителиальный) гематоретинальный барьер тормозится. Отек сетчатки усугубляется из-за отсутствия в ней дренирующих лимфатических сосудов. Кроме того, в генезе макулярного отека играет роль патологическая адгезия макулы к заднему полюсу стекловидного тела, которая развивается в результате гликирования вещества последнего.

Как уже отмечалось, ишемия сетчатки и дисфункция эндотелия стимулируют образование ангиогенных ростовых факторов, важнейший из которых — СЭРФ. Его гиперпродукция ведет к повышению проницаемости капилляров и отеку сетчатки и провоцирует ангиогенез, т.е. пролиферацию новых сосудов. Патологический ангиогенез является компенсаторной реакцией, направленной на улучшение кровоснабжения. Однако стенка новообразованных сосудов не имеет обычного для здорового капилляра трехслойного строения: она состоит из одного слоя эндотелиальных клеток без полноценной базальной мембраны и слоя перицитов. Вначале эти сосуды располагаются в плоскости сетчатки, а затем начинают вращаться в прилегающие к сетчатке отделы стекловидного тела. При движениях глазного яблока (в ходе обычного акта зрения глаз совершает сотни микроамплитудных колебательных движений) вследствие перемещения задних отделов стекловидного тела происходит натяжение и разрыв вросших в него новообразованных сосудов с развитием крупных преретинальных или интравитреальных кровоизлияний, включая гемофтальм. Они резко снижают остроту зрения и чреваты развитием отслойки сетчатки. Таким образом, причиной этих кровоизлияний является сам факт наличия патологических сосудов, идущих из плоскости сетчатки в стекловидное тело, т.е. ПДР как таковая. При наличии такой неоваскуляризации разрыв сосуда может произойти практически в любой момент, независимо от таких факторов, как HbA_{1c} , артериальная

гипертония, дислипидемия, наличие макроангиопатий, пол, прием дезагрегантов или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Возможный, хотя не доказанный, протективный эффект могут оказать статины: они уменьшают степень эндотелиальной дисфункции и снижают частоту первичных и повторных гемофтальмов.

Иногда развитие гемофтальма связывают с гипогликемией. Теоретически, повышение АД и снижение внутриглазного давления при гипогликемии могут стать «последними каплями», которые приведут к разрыву стенки сосуда. Однако разрывается именно неполноценная сосудистая стенка, структура которой патологически изменена, несомненно, из-за хронической гипергликемии (см. выше строение новообразованных сосудов и механизм развития гемофтальма при ПДР), которая, следовательно, и служит истинной причиной кровоизлияния. Кроме того, гипогликемии в целом происходят у больных СД довольно часто, так что перед любым ухудшением со стороны глаз в анамнезе можно найти гипогликемию — так же, как, впрочем, и гипергликемию. Контролируемые исследования вопроса о том, играет ли гипогликемия триггерную роль в генезе ретинальных кровоизлияний и гемофтальма, либо эти события просто совпадают во времени, не проводились. По мнению зарубежных специалистов, гемофтальм при ДР не имеет причинной связи с гипогликемией (Е. Конер, личное сообщение).

Таким образом, вопреки распространенному мнению, гипогликемии не являются причиной ДР, ибо все описанные выше патобиохимические основы микроангиопатий имеют место лишь при длительной гипергликемии. Доказательство тому — отсутствие патологии сетчатки и гемофтальма у больных инсулиномой несмотря на повторные тяжелые гипогликемии. Снижение уровня глюкозы, естественно, не может способствовать ни гликированию белков, ни активации протеинкиназы С или полиольного пути обмена. Интересно, что в обсуждавшемся выше DCCT параллельно достижению нормогликемии и замедлению прогрессирования ДР достоверно возростала частота тяжелых гипогликемий (рис. 5.2); иными словами, гипогли-

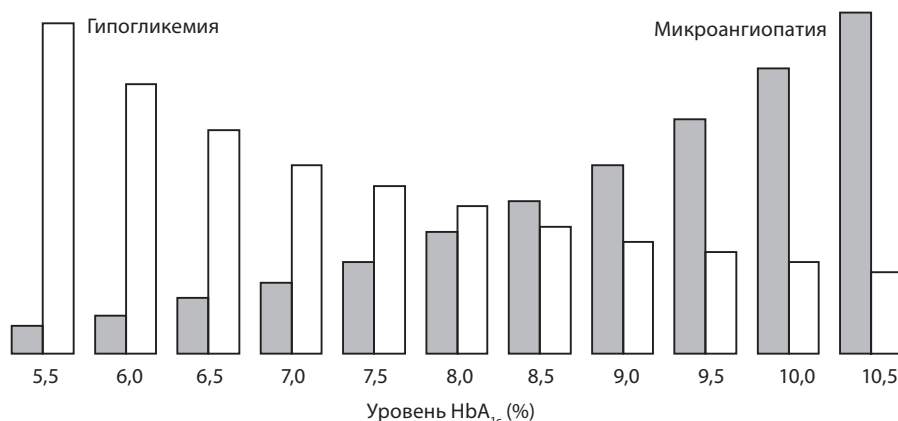


Рис. 5.2. Соотношение компенсации углеводного обмена с частотой микроангиопатий и гипогликемий (по DCCT ResearchGroup, 1993)

кемии отнюдь не повышали риск ДР. Все это подтверждает, что гипогликемии не являются патогенетическим звеном ДР.

Классификация и клиническая картина.

Современные клинические классификации ДР (и та, которая используется в России, и классификация Е. Конера (E. Kohner) и М. Порты (M. Porta), принятая за рубежом), опираются на характер морфологических изменений на глазном дне (табл. 5.8). На основе классификации Е. Конера и М. Порты и с учетом тактики, использованной в исследовании по раннему лечению ДР (ETDRS), создана упрощенная Международная клиническая шкала степени тяжести ДР (табл. 5.9), которая не содержит указаний на ДМ, терминальную стадию диабетического поражения глаза (ТСДПГ) и стадию регресса после лечения. Это объясняется тем, что шкала не заменяет клинической классификации и создана главным образом для врачей общей практики, которые в странах Запада осуществляют скрининг на ДР, в целях своевременного направления пациентов к офтальмологу.

Самым ранним специфическим морфологическим признаком непролиферативной ДР являются микроаневризмы — тонкостенные мешотчатые выпячивания капиллярной стенки, которые выглядят как красные точки с четкими краями. Кроме того, при непролиферативной ДР возникают интратетинальные точечные и мелкопятнистые (до $\frac{1}{3}$ диаметра диска

зрительного нерва) кровоизлияния, лежащие в средних слоях сетчатки. Из-за повышения проницаемости стенки капилляров через нее пропотевают компоненты плазмы, в первую очередь липиды, которые откладываются в сетчатке в виде мелких желтоватых очагов с четкими границами — твердых экссудатов, как одиночных, так и лежащих скоплениями или кольцами. Постепенно число микроаневризм, твердых экссудатов и мелких интратетинальных кровоизлияний растет, появляются мягкие («ватные») экссудаты — серовато-белые очаги с нечеткими границами, в центре которых находится ишемический инфаркт слоя нервных волокон, окруженный остатками аксонов. Все эти изменения обратимы при коррекции гипергликемии и артериальной гипертензии (см. далее). На флюоресцентных ангиограммах сетчатки видны зоны капиллярной окклюзии с ишемией, окруженные расширенными капиллярами. Прогноз при непролиферативной ДР без ДМ относительно хороший: через 5 лет потеряют зрение лишь 3% больных.

Препролиферативная ДР (син.: резко выраженная непролиферативная ДР, см. табл. 5.8) характеризуется увеличением числа мягких экссудатов (т.е. нарастанием ишемии), многочисленными и более крупными интратетинальными кровоизлияниями, вытянутыми в виде мазков («язычков пламени»). Они располагаются в поверхностном слое нервных волокон

Таблица 5.8

Наиболее используемые классификации стадий (степеней тяжести) диабетической ретинопатии

Классификация		Изменения на глазном дне*	Жалобы и острота зрения
Е. Конер и М. Порга	Российская		
0. Отсутствие ДР		Отсутствие самых ранних изменений, специфичных для ДР. <i>Примечание:</i> изолированное изменение калибра сосудов сетчатки, в отсутствие микроаневризм и иных элементов, не является диагностическим признаком ДР, поэтому диагноз «диабетическая ангиопатия» ставиться не должен	Жалоб нет, острота зрения не снижена
<i>ДР, не угрожающая зрению</i>			
1. Непролиферативная ДР, слабо выраженная	Непролиферативная без макулопатии	Микроаневризмы, небольшое количество точечных и мелкопятнистых интратретинальных кровоизлияний, твердые экссудаты (но не ближе чем на один диаметр ДЗН** от центра макулы); возможен один мягкий («ватный») экссудат	Жалоб нет, острота зрения не снижена
2а. Непролиферативная ДР, умеренно выраженная, без макулопатии		То же плюс крупные кольцевидные или очаговые твердые экссудаты в пределах височных сосудистых дуг, но не менее чем на один диаметр ДЗН от центра макулы	
<i>ДР, угрожающая зрению</i>			
2б. Непролиферативная ДР, умеренно выраженная, с макулопатией	Непролиферативная с макулопатией	То же плюс интратретинальные кровоизлияния и/или твердые экссудаты в пределах височных сосудистых дуг, лежащие менее чем на один диаметр ДЗН от центра макулы, утолщение сетчатки (отек) в области макулы	Жалобы на нечеткость, «мутность» зрения. Снижение остроты центрального зрения
3. Непролиферативная ДР, резко выраженная (синоним — препролиферативная)	Препролиферативная ДР	То же, что на непролиферативной стадии плюс присоединение венозных аномалий (удвоение, петлистость, неравномерность калибра [«четки»]), и/или множество мягких экссудатов, и/или интратретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), а также множество мелких интратретинальных кровоизлияний, крупные интратретинальные кровоизлияния (по типу «язычка пламени»), неравномерность калибра артерий, обеднение сосудистого рисунка на периферии сетчатки	Жалобы отсутствуют, острота зрения не снижена
4. Пропролиферативная ДР (ПДР)	Пропролиферативная ДР	То же, что на препролиферативной стадии, плюс новообразованные сосуды (неоваскуляризация) на диске зрительного нерва (центральная ПДР) и/или в других отделах сетчатки (периферическая ПДР). Преретинальные кровоизлияния и/или начало образования фиброза в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации	Жалобы чаще отсутствуют и появляются лишь при наличии крупных кровоизлияний. Острота зрения снижается при наличии крупных кровоизлияний
5. Терминальная стадия диабетического поражения глаза (ТСДПГ)		То же, что при пролиферативной ДР плюс кровоизлияние в стекловидное тело/гемофтальм, и/или обширный фиброз и фиброваскулярные мембраны (витреоретинальные шварты), и/или тракция и тракционная отслойка сетчатки/макулы, разрывы сетчатки/макулы. Неоваскуляризация радужки и угла передней камеры глаза с развитием вторичной (неоваскулярной) глаукомы	Жалобы на резкое ухудшение зрения, при развитии вторичной глаукомы — боли в глазу. Острота зрения резко снижена, вплоть до слепоты

Классификация		Изменения на глазном дне*	Жалобы и острота зрения
Е. Конер и М. Порга	Российская		
6. Стадия регресса/стабилизации		Состояние после адекватно проведенной лазеркоагуляции сетчатки или витрэктомии, с обратным развитием картины ДР: исчезновением новообразованных сосудов, отека и иных элементов или их персистированием в стабильном состоянии и небольшом количестве	Жалоб нет или они гораздо менее выражены, чем до лечения. Острота зрения — в среднем на уровне до лечения, но может улучшиться или несколько ухудшиться (см. в тексте)

* Указаны только те изменения на глазном дне, которые видны при офтальмоскопии с расширением зрачка. Признаки, которые выявляются при проведении флюоресцентной ангиографии сетчатки, в данную таблицу не внесены.

** ДЗН — диск зрительного нерва; используется как единица измерения расстояния на глазном дне.

Таблица 5.9

Международная клиническая шкала степени тяжести диабетической ретинопатии
(по Wilkinson et al., 2003; American Academy of Ophthalmology, 2002)

Степень тяжести ДР	Изменения на глазном дне*	Степень риска	Ведение
ДР отсутствует	Патологических изменений нет	—	Оптимизировать сахароснижающую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию
<i>Непролиферативная ДР</i>			
Легкая	Только микроаневризмы	—	То же
Умеренная	Не только микроаневризмы, но выраженность изменений не достигает непролиферативной ДР тяжелой степени	Через 1 год: ранние стадии ПДР у 5–26% пациентов, ПДР высокого риска — у 1–8%	То же плюс направить к офтальмологу
Тяжелая	Любое из следующего: – более 20 интратинальных кровоизлияний в каждом из 4 квадрантов глазного дна; – выраженная неравномерность калибра вен («четки») в двух и более квадрантах; – выраженные ИРМА в 1 и более квадрантах и отсутствие признаков ПДР	Через 1 год: ранние стадии ПДР у 50%, ПДР высокого риска — у 15–45% пациентов	То же плюс возможна панретинальная лазеркоагуляция
<i>Проллиферативная ДР (ПДР)</i>			
	Любое из следующего: – неоваскуляризация; – преретинальное кровоизлияние или кровоизлияние в стекловидное тело	—	То же плюс панретинальная лазеркоагуляция

* Офтальмоскопия с расширением зрачка.

сетчатки, поэтому ориентированы параллельно, иногда в виде «лучей» от ДЗН. Для этой стадии типичны изменения вен: петлистость, удвоение, резкое и неравномерное расширение с перетяжками («бусы», «четки»), а также интратрети-

нальные микрососудистые аномалии (ИРМА), представляющие собой резко расширенные венозные отделы капилляров и артериовенозные шунты, которые обычно располагаются в зоне обширной капиллярной окклюзии. Просвет

артерий неравномерно сужен, окклюзированные артерии имеют вид белых полосок*, сосудистый рисунок на периферии сетчатки обеднен. Наличие больших зон, лишенных кровотока, обнаруживается и при проведении флюоресцентной ангиографии (ФАГ). Без лечения примерно у 50% больных с препролиферативной ДР в ближайшие 3–6 мес. развивается пролиферация.

ПДР характеризуется неоваскуляризацией или образованием новых сосудов, либо в области ДЗН (центральная пролиферация), либо на других участках сетчатки (периферическая пролиферация). На ДЗН новые сосуды образуются из системы перипапиллярных хориоидальных артерий. На периферии самыми ранними изменениями могут быть очень нежные, тонкие сосуды, растущие из ИРМА или из расширенных вен. Новые сосуды располагаются хаотично, нередко образуя на растущем конце дуги и петли. Сначала участки неоваскуляризации лежат плоско на поверхности сетчатки (преили эпиретинально), затем они прорастают пограничную мембрану и проникают в кортикальные слои стекловидного тела. Гликирование коллагенового скелета стекловидного тела при СД нарушает его нормальную плотность, вследствие чего в нем образуются полости и щели («карманы») с жидким содержимым, по которым из сетчатки вырастают новообразованные сосуды. Они покрываются соединительной тканью (фиброз, или глиоз), имеющей вид беловатых тяжей (фибрососудистых мембран). Новообразованные сосуды хрупкие, их стенка состоит из одного слоя клеток и легко рвется при движениях стекловидного тела или при сокращении его задних отделов, прилегающих к сетчатке. В результате между сетчаткой и задней поверхностью стекловидного тела возникают крупные преретинальные кровоизлияния. Под действием силы тяжести они обычно

приобретают характерную ладьевидную форму с чашеобразным нижним краем, отражающим границу между отслоившимся и не отслоившимся от сетчатки стекловидным телом. Наличие крупных преретинальных кровоизлияний всегда означает ПДР (см. табл. 5.9), даже если новые сосуды не видны. Риск слепоты выше всего при неоваскуляризации ДЗН площадью более $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{3}$ его диаметра, а также при неоваскуляризации других отделов сетчатки размером не менее $\frac{1}{2}$ диаметра ДЗН в сочетании с преретинальным кровоизлиянием или кровоизлиянием в стекловидное тело.

Появление массивных кровоизлияний в стекловидное тело (гемофтальма) означает переход в ТСДПГ. Не более чем в 25% случаев эти кровоизлияния, как и преретинальные, могут спонтанно рассосаться, но чаще персистируют и постепенно организуются, прорастая соединительной тканью, с последующей тракцией и отслойкой сетчатки. Даже в отсутствие таких кровоизлияний созревание и старение фибрососудистой мембраны (витреоретинальной шварты) может вести к разрыву сетчатки, тракции макулы или тракционной отслойке сетчатки с потерей зрения. Реже развивается регматогенная отслойка, вызванная разрывом слоя нервных волокон и попаданием жидкого компонента стекловидного тела между пигментноэпителиальным и сенсорным слоями сетчатки. На ТСДПГ указывает и распространение пролиферации на радужку (рубхоз) и угол передней камеры глаза. Без лечения у 50% больных ПДР через 5 лет развивается ТСДПГ и слепота.

Диабетическая макулопатия (ДМ) — это утолщение сетчатки, вызванное вне- или внутриклеточным скоплением жидкости в области между верхней и нижней сосудистыми дугами. Она может осложнять любую стадию ДР, включая непролиферативную, и резко ухудшает прогноз. Выделяют 4 формы ДМ.

1. *Экссудативная*: встречается чаще всего и характеризуется наличием твердых экссудатов, обычно латерально от фовеа (ямки). Постепенно они окружают ее кольцом, в центре которого видны микрососудистые аномалии. Подтекание капилляров ведет к утолщению сетчатки с выраженным снижением остроты

* Сужение артерий имеет значение для диагностики ДР только в том случае, если ему сопутствуют другие вышеперечисленные морфологические элементы, но как изолированная находка само по себе не может быть основанием для диагноза «диабетическая ангиопатия» (такой диагноз неправомерен).

центрального зрения. Если твердые экссудаты откладываются в самой фовеа, острота зрения теряется необратимо.

2. *Отечная* (диффузная, фокальная, кистозная): характеризуется внеклеточным накоплением жидкости в перифовеальной области из-за преобладающего расширения и подтекания капилляров. Сетчатка утолщена, имеет серовато-белый цвет, рефлексы глазного дна могут отсутствовать. Жидкость, осумкованная в толще сетчатки вокруг фовеа, образует мелкие кисты с выраженным снижением зрения.

3. *Ишемическая*: характеризуется увеличением бессосудистого, неперфузируемого участка вокруг фовеа, т.е. закрытие капилляров преобладает над экссудацией. Отек при этом обычно внутри-, а не внеклеточный, как при других формах ДМ. В макуле видны группы кровоизлияний, венозные и артериальные аномалии. Острота зрения при ишемической ДМ всегда снижена, имеется высокий риск неоваскуляризации.

4. *Смешанная*: имеются признаки более чем одного типа ДМ.

Экссудативная, ишемическая и отечная фокального типа макулопатии больше характерны для СД 2, отечная диффузного типа — для СД 1. ДМ можно заподозрить у больного с некорректируемым линзами снижением зрения. К полной слепоте нелеченая ДМ приводит редко, чаще периферическое зрение и ориентация в пространстве сохраняются. ДМ с наибольшим риском потери зрения обозначают термином «клинически значимый макулярный отек» (КЗМО), который включает:

- утолщение сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него и/или
- твердые экссудаты в центре макулы или в пределах 500 мкм от него в сочетании с утолщением сетчатки и/или
- одна или несколько зон утолщения сетчатки размером с ДЗН, хотя бы частично находящихся в пределах одного диаметра ДЗН от центра макулы.

Диагноз. Цель офтальмологического осмотра — выявление больных с угрожающими зре-

нию формами ДР и направление их на соответствующее лечение. Даже ПДР и ДМ могут не сопровождаться жалобами, поэтому хорошая острота зрения у больных СД не должна успокаивать ни эндокринолога, ни офтальмолога. Таким образом, для своевременной диагностики всем больным СД следует пожизненно проходить регулярные офтальмологические осмотры даже в отсутствие жалоб. Установлена следующая частота осмотра офтальмолога: в отсутствие ДР — не реже 1 раза в год, при непролиферативной ДР — не менее 2 раз в год, при препролиферативной — 3–4 раза в год, при ПДР, ДМ (на любой стадии ДР) и на стадии регресса после ЛКС — по показаниям, но не реже 3 раз в год; при ТСДПГ — по показаниям. Кроме того, безотлагательный осмотр проводится при появлении любых новых жалоб со стороны зрения. На осмотр к офтальмологу больного должен направить эндокринолог.

Обязательные методы обследования включают определение остроты зрения, измерение внутриглазного давления, осмотр глазного дна (непрямая и прямая офтальмоскопия) с обязательным медикаментозным расширением зрачка и биомикроскопию (осмотр с применением щелевой лампы и асферических линз). К преимуществам непрямой (зеркальной) офтальмоскопии относится дешевизна, объемное изображение, возможность широкого обзора с осмотром периферических отделов сетчатки и оценкой взаимного расположения патологических изменений на глазном дне, к недостаткам — малое увеличение, при котором нередко новообразованные сосуды пропускаются, и непригодность данного метода для скрининга. Овладеть методом прямой офтальмоскопии легче, чем непрямой. Именно она показана для рутинного осмотра глазного дна, в том числе для скрининга, является чувствительным и специфичным методом диагностики ДР, а с применением линзы +10 диоптрий с ее помощью легко выявить любые типы катаракт. Однако метод имеет и недостатки — он дает плоскостное (не стереоскопическое) изображение и небольшой обзор.

Расширение зрачка, а также осмотр в щелевой лампе с применением асферических линз

в 78 или 90 диоптрий (например, трехзеркальная линза Гольдмана) позволяет лучше осмотреть периферические отделы сетчатки. Бинокулярный осмотр (с щелевой лампой), дающий стереоскопическое изображение, необходим для выявления отека сетчатки, высоко чувствителен для выявления и самых ранних изменений на глазном дне и позволяет осмотреть большую часть сетчатки, в том числе ее периферические отделы. Щелевая лампа и асферические линзы входят в стандартное обеспечение кабинета офтальмолога. Если офтальмоскопия проводилась без расширения зрачка и бинокулярного осмотра с щелевой лампой, больного СД следует считать не осмотренным.

Для оценки качества диагностики ДР в первичном звене медицинской помощи мы дважды на случайных выборках больных (в 1990–1991 гг. в Москве: 121 больной СД 1 в возрасте 16–47 лет, с длительностью СД до 39 лет; в 2009 г. в Московской области: 99 больных СД 1 и СД 2 в возрасте 20–86 лет, с длительностью СД до 37 лет) проанализировали соблюдение

принципов осмотра и сопоставили диагнозы, поставленные офтальмологами территориальных поликлиник (по данным амбулаторных карт), с диагнозами офтальмологов, специализирующихся в области ДР (табл. 5.10).

Наибольший процент диагностических расхождений отмечается по ПДР и ДМ, т.е. именно той патологии, которая требует немедленного вмешательства для предотвращения слепоты. Возможные причины неудовлетворительной диагностики — это недостаточный уровень осведомленности офтальмологов первичного звена об особенностях офтальмодиабета, особенно ДМ и КЗМО, редкие осмотры, осмотр без расширения зрачка и без применения асферических линз (пропущено большое число случаев периферической пролиферации), проведение только непрямой офтальмоскопии (невозможность увидеть многие начальные изменения), отсутствие бинокулярного осмотра с щелевой лампой (невыявление отека сетчатки) и высокая распространенность диффузного отека, который может препятствовать чет-

Таблица 5.10

Качество диагностики офтальмодиабета в первичном звене медицинской помощи
(собственные данные, совместно с Ю.Н. Бардеевой, А.А. Рябцевой, О.А. Жихоревой)

Показатель	Москва, 1990–1991 г.	Московская область, 2009 г.
За последний год:		
– не направлены эндокринологом к офтальмологу	33%	55,5%
– не осмотрены офтальмологом по месту жительства	10%	28%
Осмотр по месту жительства:		
– без расширения зрачка	45%	32,4%
– только зеркальный офтальмоскоп	100%	33%
– с применением щелевой лампы	Не оценивалось	66,6%
– с применением асферических линз	Не оценивалось	2%
Процент больных, у которых выявлено хотя бы одно диагностическое расхождение	81% (учитывали только ДР)	81,8% (по ДР – 54,5%)
Гипердиагностика ДР	3%	15,2%
Гиподиагностика ДР	78%	39,3%
Расхождения на 2 и более стадии ДР	52%	24%
Гиподиагностика макулопатии	100%	95%
Гиподиагностика пролиферативной ДР	50%	50%
Расхождения по диагнозу катаракты	0%	41%
Расхождения по диагнозу глаукомы	Не оценивалось	0%

кой визуализации изменений. Так, мы выявили отек сетчатки у 11% больных СД 1 с $HbA_{1c} < 9\%$ и у 93% — с $HbA_{1c} > 12\%$.

В специализированных центрах используются дополнительные методы обследования. Фотографирование глазного дна, несмотря на высокую стоимость оборудования, имеет ряд преимуществ: оно может быть проведено любым персоналом, обученным работе с фундус-камерой; снимки объективизируют информацию, которую можно хранить, передавать, консультироваться со специалистами. Методы скринингового обследования на ДР должны обладать как минимум 80% чувствительностью и 95% специфичностью. Этим требованиям удовлетворяет только фотографирование глазного дна в условиях миопии. Для сравнения следует подчеркнуть, что чувствительность прямой офтальмоскопии, используемой в качестве единственного метода, не превышает 80%. Научные исследования по ДР считаются недостоверными без фотографий глазного дна. «Золотой» стандарт — семипольное стереофотографирование с количественной оценкой изменений при помощи различных систем (наиболее употребительна классификация ETDRS, выделяющая более 80 степеней) и со «слепой» градацией, проводимой лицами, которые не осматривали больного и не знают, какое лечение он получал.

Флюоресцентная ангиография сетчатки — метод исследования с внутривенным введением пигмента флюоресцеина. Снимки глазного дна делают до поступления контраста в систему сосудов сетчатки, а затем с 1–2-минутными интервалами до снижения концентрации флюоресцеина в крови. На ФАГ визуализируются капилляры, которые не видны при офтальмоскопии или на обычных фото, а также мелкие зоны неперфузируемой сетчатки в области капиллярной окклюзии. Число микроаневризм при ФАГ оказывается, как правило, большим, нежели при цветном фотографировании. Регистрируются также функциональные нарушения кровотока, часто окклюзированные сосуды и зоны подтекания. ФАГ трудоемка и не всегда дает изображения высокого качества,

особенно у пациентов старшего возраста. Для хорошего качества ангиограмм необходима полная прозрачность сред глаза и отсутствие нарушений кровообращения другого генеза. ФАГ желательна перед проведением ЛКС по поводу КЗМО, для диагностики ишемической ДМ и дифференциальной диагностики отека и ишемии, диффузного и фокального подтекания. ФАГ проводится также, если после ЛКС отек сохраняется. При ПДР диагностическая ФАГ обычно не нужна, она требуется в сомнительных случаях для дифференциации новообразованных сосудов и коллатералей.

Оптическая когерентная томография помогает визуализировать поверхность сетчатки и установить локализацию поражения, его глубину, анатомические взаимоотношения со слоями сетчатки, количественно оценить толщину сетчатки с точностью примерно до 10 мкм. С помощью оптической когерентной томографии верифицируют отек сетчатки, идентифицируют кистозную форму ДМ, проводят дифференциальную диагностику интратретинального КЗМО, а также мониторируют эффекты ЛКС, проведенной при ДМ.

Ультразвуковое исследование — методика визуализации поверхностей с различным отражением высокочастотных звуковых волн в мягких тканях, какой является глаз. Если глазное дно не просматривается из-за катаракты или кровоизлияния в стекловидное тело, УЗИ помогает диагностировать отслойку сетчатки и установить наличие других причин отслойки, помимо ДР (например, опухолей).

При подозрении на неоваскулярную или гемолитическую глаукому (см. далее) осматривают угол передней камеры глаза (гониоскопия). В научных целях применяются электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и нейронов сетчатки (электроретинография).

Лечение и профилактика. Собственно лечение поражения сетчатки — прерогатива офтальмолога. Однако для профилактики развития и замедления прогрессирования ДР необходима компенсация углеводного обмена, артериальной гипертензии, коррекция дислипидемии,

регулярное направление на диагностику, что входит в компетенцию эндокринолога. Следует подчеркнуть, что эффективным считается только такой метод лечения или профилактики ДР, который обеспечивает улучшение клинических исходов или конечных точек: уменьшение частоты новых случаев ДР, снижение частоты слепоты, сохранение зрения, уменьшение потребности в ЛКС. Изменение биохимических, физиологических показателей или элементов картины глазного дна не является надежным доказательством эффективности.

Эффекты нормализации гликемии и контроля АД были описаны в разделе «Факторы риска и патогенез». Добавим, что достижение близко-го к нормальному уровня гликемии у исходно декомпенсированных больных с начальными признаками ДР может сопровождаться так называемым ранним ухудшением состояния глазного дна в первые 1,5–2 года. В DCCT оно наблюдалось у 13,1% больных в нормогликемии и у 7,6% пациентов с более высокой гликемией, при этом наибольшую вероятность раннего ухудшения имели пациенты с более высоким исходным уровнем HbA_{1c} и его более быстрым снижением. Это ухудшение было временным, небольшим, не сопровождалось серьезным снижением зрения и самостоятельно исчезало к концу второго года. Если ДР исходно не было, то ухудшения не отмечалось несмотря на быстрое снижение HbA_{1c} .

Однако быстрое улучшение гликемии у крайне декомпенсированных больных с ПДР, ДМ и даже с пре- или непролиферативной ДР может вести к катастрофическому и необратимому ухудшению зрения. В наиболее крупном проспективном исследовании с оценкой динамики ДР на фоне интенсифицированной инсулинотерапии, проведенном нами в начале 1990-х годов совместно с немецкими диабетологами, у 6 из 122 больных СД 1 (8 из 244 глаз, или 3%) отмечалось бурное развитие макулярно-го отека, ПДР, кровоизлияний в стекловидное тело и полная потеря зрения в течение первого года после улучшения компенсации, несмотря на ЛКС, выполненную после диагностики нарушений всем больным, кроме одной. Все пациенты, потерявшие зрение, были женского пола,

с относительно небольшой продолжительностью СД (около 14 лет), исходно имели либо непролиферативную ДР, либо макулярный отек, либо и то и другое и не страдали артериальной гипертензией. От контрольной группы больных (исследование типа случай—контроль) они отличались только более высоким исходным значением HbA_{1c} * (14,9% против 13,4% в контроле) и более быстрым и резким его снижением: на 3,0% против 2,1% через 4 мес. и на 4,9% против 2,0% через 1 год соответственно; случаев тяжелых гипогликемий не было. Наблюдения аналогичного характера, хотя на меньших группах пациентов, были сделаны и рядом других авторов. Эти данные показывают, что у больных с $HbA_{1c} > 10\%$, имеющих хотя бы непролиферативную ДР или начинающийся макулярный отек, снижать гликемию нужно очень медленно — не более чем на абсолютных 2% HbA_{1c} в год, мониторируя картину глазного дна и немедленно проводя ЛКС при малейшем ухудшении. На практике столь медленные темпы улучшения компенсации трудно выполнимы (снижение среднесуточной гликемии у таких пациентов не должно превышать 3 ммоль/л в год!), поэтому у таких пациентов, вероятно, целесообразно профилактическое проведение ЛКС, не дожидаясь отрицательной динамики и развития ПДР; подобный подход нуждается в проспективном изучении.

При коррекции артериальной гипертензии, по-видимому, основную роль играет сам факт снижения АД, но не вид препаратов. С учетом роли тканевой РААС в патогенезе ДР, активно изучался вопрос о независимых от АД протективных эффектах ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Исследования UKPDS и ABCD не выявили преимуществ ингибиторов АПФ перед другими антигипертензивными средствами в плане прогрессирования ДР у больных СД 2 с артериальной гипертензией. В исследовании EUCLID лизиноприл тормозил прогрессирование ДР

* В 1990–1992 гг. в исследовании определяли HbA_{1c} (не HbA_{1c}), норма < 8%; соответственно, все показатели соотносятся с современными значениями HbA_{1c} (норма < 6%) с разницей около 2%.

у больных СД 1 с нормальным АД, но только при исходном $HbA_{1c} < 7\%$, причем сроки наблюдения были недостаточными, а HbA_{1c} в группе лизиноприла был достоверно ниже, что и могло повлиять на результат. В других исследованиях у больных СД 1 с нормальным АД эналаприл и лозартан замедляли прогрессирование ДР (в сравнении с плацебо, т.е. на фоне снижения АД), а кандесартан минимально снижал риск появления, но не прогрессирования ДР, в сравнении с плацебо. У больных СД 2 с нормальным АД (в том числе на фоне антигипертензивной терапии) кандесартан не влиял на прогрессирование ДР, но вызывал некоторый регресс начальных симптомов ДР в сравнении с плацебо. Наконец, в другом исследовании лозартан повышал риск ДМ у больных СД 1 с нормальным АД. Таким образом, результаты изучения ингибиторов АПФ и БРА как препаратов, которые бы специфически влияли на ДР независимо от АД, крайне противоречивы, а амплитуда положительного эффекта — там, где он был, — клинически незначительна. По этой причине эти препараты пока нельзя отнести к специфическим методам лечения ДР. Они могут использоваться только как обычные антигипертензивные при необходимости контроля АД.

Несмотря на роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ДР и данные о влиянии гиперхолестеринемии на развитие ДМ, клинические доказательства терапевтической эффективности статинов при ДР и ДМ недостаточно убедительны. Фенофибрат (ингибитор PPAR- α) не влиял на возникновение и прогрессирование ДР при СД 2, но уменьшал потребность в ЛКС (исследование FIELD), что нуждается в дальнейшем подтверждении в связи с методологическими недочетами данного исследования; прояснения требуют и механизмы возможного положительного действия фенофибрата.

В настоящее время активно изучаются многочисленные группы препаратов, действующих на различные звенья патогенеза ДР. Пока получить доказательств клинической эффективности и безопасности блокаторов гликирования белков (аминогуанидин, пимагидин) и ингибиторов альдозоредуктазы (сорбинил,

толрестат) не удалось. Первый из нового класса препаратов — ингибиторов ПКС — рубокситаурин — продемонстрировал довольно скромные результаты: он не замедлял прогрессирование до ПДР, не уменьшал потребность в ЛКС и частоту появления ДМ, хотя снижал риск умеренно выраженного снижения зрения и несколько замедлял прогрессирование ДМ. Рубокситаурин пока не зарегистрирован и продолжает изучаться.

Аналоги соматостатина (октреотид) несколько улучшают остроту зрения, но в целом их эффект при ДР не доказан. На стадии доклинического изучения находятся ингибиторы рецепторов к СТГ, ингибиторы рецепторов к СЭРФ, миноциклин (тетрациклиновый антибиотик — ингибитор матриксных металлопротеиназ, активации микроглии и апоптоза фоторецепторов), бенфотиамин (ингибирует ПКС, гексозаминовый путь, окислительный стресс).

Что касается дезагрегантов, то аспирин как в виде монотерапии, так и в комбинации с дипиридамолом не влияет на прогрессирование ДР и снижение остроты зрения, хотя достоверно, но клинически незначительно, тормозит рост числа микроаневризм. ДР не является противопоказанием к назначению аспирина в целях сердечно-сосудистой профилактики. На течение и исходы ДР не влияют ни другие антитромбоцитарные препараты (тиклопидин и пентоксифиллин, или трентал), ни гепарансульфат и фактор свертывания VIII. Антикоагулянты могут ухудшить состояние глазного дна, повышая риск кровоизлияний. Следовательно, препараты, влияющие на реологические свойства крови и гемостаз, не показаны для лечения ДР. Их неэффективность объяснима, если помнить, что тромбоцитарные нарушения вторичны по отношению к повреждению эндотелия капилляров. Патогенетически не обосновано и неэффективно применение сосудорасширяющих и улучшающих периферический кровоток средств (например, никотиновой кислоты, нафтидрофурила), так как для ДР и так характерна суммарная гиперперфузия сетчатки, а «раскрыть» окклюзированные капилляры невозможно. В нескольких рандомизированных исследованиях доказано отсутствие влияния «ангиопротекторов», в частности до-

безилата кальция (доксима), а также антиоксидантов (витамина Е, растительных препаратов) на клинические исходы ДР. Разнообразные витамины, пероральные ферментные препараты, офтальмологические биодобавки (в таблетках или глазных каплях), которые широко назначаются в нашей стране почти всем больным с ДР, либо никогда не изучались в методологически адекватных исследованиях, либо показали свою неэффективность, поэтому их применение нецелесообразно.

Таким образом, эффективных методов системной медикаментозной специфической терапии ДР, которая могла бы сохранить пациенту зрение, пока не существует. В настоящее время представляется перспективным только интравитреальное* введение препаратов патогенетического действия. Блокаторы СЭРФ, или блокаторы ангиогенеза, — пегаптаниб (Макуген), ранибизумаб (Луцентис) и бевацизумаб (Авастин) — тормозят ангиогенез и проницаемость капилляров. Первые два из названных препаратов зарегистрированы для применения в офтальмологии, в то время как бевацизумаб формально — нет, хотя по механизму действия и эффектам он принципиально не отличается от ранибизумаба. По данным кохрановского систематического обзора, их эффективность при КЗМО пока недостаточно доказана, несмотря на уменьшение отека сетчатки и некоторое улучшение зрения. При ПДР блокаторы ангиогенеза могут вызвать регресс неоваскуляризации, однако данных о снижении частоты слепоты пока нет. Так как они вводятся интравитреально, одним из серьезных осложнений является инфекция (эндофталмит). Оптимальные схемы лечения еще не разработаны, эти препараты продолжают активно изучаться и применяются для подготовки к проведению ЛКС.

При ДМ и ПДР все чаще применяется интравитреальное введение глюкокортикоидов (триамцинолона, реже дексаметазона), которые уменьшают выраженность отека сетчатки и могут улучшить остроту зрения при КЗМО. Схемы их длительного применения не оптими-

зированы, мало изучена отдаленная эффективность. При длительном применении отмечается высокая частота развития глаукомы, катаракты, инфекций глаза, поэтому данный метод используют как паллиативный, для подготовки к ЛКС при невозможности или крайне высоком риске ее проведения, а также при КЗМО, рефрактерном к ЛКС. Разрабатываются внутриглазные импланты с глюкокортикоидами.

Еще одна экспериментальная группа препаратов для интравитреального введения — это средства для ферментного витреолизиса. Интравитреальное введение очищенной гиалуронидазы (Витраза) способствовало рассасыванию гемофтальма, но не повышало остроту зрения. Плазмин и микроплазмин пробуют использовать в сочетании с витрэктомией для лизиса витреоретинальной поверхности и разделения стекловидного тела и сетчатки. Следует подчеркнуть, что все инъекционные препараты (блокаторы СЭРФ, глюкокортикоиды, ферменты) вводятся строго в стекловидное тело. Их введение в пара- и ретробульбарную клетчатку или под конъюнктиву нецелесообразно, так как они плохо проходят или не проходят через гематоретинальный барьер.

Единственным по-настоящему эффективным методом лечения ДР в настоящее время является *лазерная коагуляция сетчатки*. Основные доказательства ее эффекта получены в крупных, многоцентровых исследованиях — исследовании диабетической ретинопатии (DRS) и исследовании по раннему лечению ДР (ETDRS), по результатам которых были разработаны принципы ЛКС, которые излагаются далее.

ЛКС снижает риск слепоты или слабовидения при ПДР на 60%, при более раннем и адекватном проведении — до 90%, при КЗМО — на 50%. Она замедляет снижение зрения, а в ряде случаев — несколько улучшает остроту зрения. Принцип ЛКС заключается в дискретном воздействии на сетчатку лучом лазера с высокой энергией, которая поглощается пигментным эпителием сетчатки и прилежащих участков, приводя к образованию видимых глазом очагов воспаления, которые в течение последующих дней превращаются в мелкие рубцы — коагуляты. Механизм эффекта ЛКС заключается

* Путем инъекций в стекловидное тело, т.е. во внутреннюю среду глаза.

в разрушении ишемизированной сетчатки, что ведет к уменьшению продукции ростовых факторов, вызывающих неоваскуляризацию и отек. Кроме того, лазерное излучение поглощается в основном пигментным эпителием сетчатки и разрушает фоторецепторы, вследствие чего из хориоидального кровотока в сетчатку попадает больше кислорода. К тому же не исключено, что рубцы-коагуляты воздействуют на одно из звеньев патогенеза ДР — гиперперфузию сетчатки.

Для ЛКС применяется несколько типов лазеров: ксеноновый, аргоновый зеленый и зелено-голубой, криптоновый красный, желто-зеленый неодимовый лазер на основе иттрий-алюминиевого граната (Nd-YAG), диодный инфракрасный лазер и другие. Многочисленные исследования показали, что выбор вида лазера и технические параметры ЛКС при ДР не столь существенны, гораздо важнее адекватная подготовка лазерного хирурга в области именно офтальмодиабета. Для лечения КЗМО не рекомендуют применять зелено-голубой лазер. Существует два основных вида ЛКС — панретинальная и фокальная, т.е. ограниченная.

ЛКС показана при формах ДР, которые угрожают резким снижением или потерей зрения, — ПДР и ДМ (КЗМО). Некоторые полагают, что на начальных стадиях ПДР достаточно провести минимальную ЛКС в том квадранте глазного дна, где появилась неоваскуляризация; однако следует помнить, что ишемия при ПДР всегда носит распространенный характер (что можно подтвердить с помощью ФАГ), поэтому при ПДР должна проводиться панретинальная ЛКС. Центральная форма ПДР (пролиферация на ДЗН) требует вмешательства сразу же после установления диагноза, в ближайшие дни. Пролиферация в других отделах сетчатки также диктует необходимость достаточно быстрого лечения. При панретинальной ЛКС коагуляты кладут на большую часть периферии сетчатки, снаружи от верхней и нижней сосудистых дуг, оставляя интактными макулярную область и неширокую полосу с назальной стороны ДЗН. Размер коагулятов находится в пределах от 200 до 500 мкм, экспозиция — от 0,05 до 0,2 с, а мощность излучения выбира-

ют так, чтобы коагуляты имели бледно-серый цвет. Суммарное число коагулятов различно, в зависимости от их размера: чем больше размер коагулята, тем меньше их число. Считается, что для достижения хорошего эффекта число коагулятов диаметром 500 мкм должно быть не меньше 1500. Во избежание резкого нарушения поля зрения между коагулятами обычно оставляют расстояние в 1 диаметр коагулята, иногда меньше (200–300 мкм). При тяжелой, фторидной ПДР у молодых больных может потребоваться более массивная ЛКС (иногда 5000–7000 коагулятов), с наложением практически сливных очагов по периферии. Лечение проводят за несколько сеансов, по 200–500 коагулятов за сеанс. Единственным критерием достаточности числа коагулятов служит исчезновение неоваскуляризации и отека, обычно происходит в течение 4–8 нед.

Если пролиферация сочетается с кровоизлиянием в стекловидное тело, то ЛКС проводят в том объеме, в каком позволяет оставшаяся прозрачность сред, воздействуя на участки сетчатки, не закрытые кровоизлиянием. Наличие крупного преретинального кровоизлияния, закрывающего фовеа, — показание к ЛКС с применением YAG-лазера. Эта процедура способствует дренированию кровоизлияния вниз, ведет к улучшению зрения, «открывая» фовеолярную область, помогает увидеть неоваскуляризацию, ранее скрытую излившейся кровью. Кроме того, становится возможным провести ФАГ и ЛКС по поводу ДМ, если это необходимо.

Что касается проведения ЛКС при ДМ, то при остро развившейся форме КЗМО, которая характеризуется внезапным снижением остроты зрения на 2 и более строки при наличии соответствующей картины глазного дна, экстренная ЛКС должна выполняться в ближайшие дни. При хронической форме ДМ, которая течет бессимптомно или же острота зрения снижается медленно и постепенно, ЛКС следует начать в ближайшие несколько недель. Различают два типа ЛКС при КЗМО — фокальную и по типу «решетки». Фокальная ЛКС рекомендуется при экссудативной ДМ, при этом лазером воздействуют в центр кольца, где и находятся подтекающие сосуды. Фокальная ЛКС может быть

применена также в ишемизированных участках макулярной области. Размер коагулятов, которые находятся ближе всего к фовеа, не должен превышать 50–100 мкм, а лежащих дальше от нее — 200 мкм. ЛКС по типу решетки проводится при кистозном и диффузном макулярном отеке; коагуляты размером 100 микрон кладут в виде трех колец вокруг фовеа, а расстояние между коагулятами должно равняться 200 мкм. ЛКС дает наилучшие результаты при экссудативной ДМ — фокальный отек и твердые экссудаты могут полностью рассосаться. Отечная ДМ, особенно диффузного типа, отвечает на ЛКС хуже, а при ишемической форме удается сохранить лишь периферическое зрение, проведя панретинальную ЛКС и предотвратив пролиферацию. Если ПДР сочетается с КЗМО, то вначале проводят ЛКС на область макулы, а панретинальную ЛКС откладывают. Однако при ПДР высокого риска лазерное воздействие на КЗМО и панретинальную ЛКС выполняют одновременно.

В идеале ЛКС всегда должна проводиться раньше, чем наступит явное ухудшение зрения. Так, при ДМ с исходной остротой зрения 0,5–1,0 ЛКС помогает сохранить зрение к концу семилетнего наблюдения у 95% больных, а при исходной остроте зрения $\leq 0,15$ лечение практически не влияет на исход.

Больных с препролиферативной ДР нужно наблюдать не реже 1 раза в 3 мес., если же такое наблюдение невозможно или имеются другие факторы риска — артериальная гипертензия, нефропатия, беременность, или проводятся активные мероприятия по нормализации гликемии, то ЛКС нужно проводить не откладывая. При минимальной или умеренно выраженной непролиферативной ДР (непролиферативная стадия по российской классификации) ЛКС нецелесообразна.

После ЛКС нередко отмечается снижение остроты зрения на 0,1–0,2, сужение полей зрения, ухудшение сумеречного зрения, некоторое изменение цветовосприятия. Частота этих последствий зависит от тяжести процесса, объема и технической адекватности вмешательства, но при своевременном и правильном проведении

ЛКС они нерезко выражены, развиваются с частотой не более 10% и не мешают больному в повседневной жизни. Нарушение сроков, методов и показаний к проведению ЛКС, а также недостаточная квалификация лазерного хирурга или случайность могут привести к более серьезным осложнениям, таким как случайное повреждение роговицы, радужки, хрусталика, цилиарного тела, области фовеа, массивные кровоизлияния при попадании лучом лазера в крупную вену или на заднюю поверхность стекловидного тела или фиброзные тяжи, с их последующим сокращением и разрывом пролиферирующих сосудов, отслойка хориоидеи вследствие массивной и грубой ЛКС с возможным острым приступом глаукомы, хореоретинальная пролиферация из-за слишком интенсивных и глубоких коагулятов. У пожилых больных нередким осложнением панретинальной ЛКС бывает макулярный отек, поэтому таким пациентам заблаговременно рекомендуется провести ЛКС по типу решетки вокруг макулы. В любом случае, терапевтическая эффективность своевременно, правильно и в полном объеме проведенной ЛКС значительно превышает риск, связанный с ее возможными осложнениями.

Витрэктомия — сложная операция, которая выполняется только высококвалифицированными витреоретинальными хирургами. В большинстве случаев ее проводят при ТСДПГ, причем почти всегда к тому моменту, когда рассматривается целесообразность витрэктомии, уже имеется выраженное снижение зрения, вплоть до слабовидения и слепоты. Цель витрэктомии — остановить процесс, ведущий к окончательной и необратимой слепоте и хотя бы отчасти восстановить зрение. В ходе операции в полость глаза через небольшие разрезы или проколы в склере вводятся специальные инструменты — режуще-отсасывающие, которыми пересекают фиброваскулярные мембраны, отсепааровывают и отсасывают стекловидное тело. Через те же разрезы в полость глаза вводится и волоконная оптика, освещающая операционное поле изнутри. Нередко во время операции после удаления стекловидного тела проводится эндолазеркоагуляция. Полость глаза заполня-

ют физиологическим раствором, впоследствии цилиарное тело само секретирует жидкость, необходимую для поддержания тургора глаза. При отслойке сетчатки ее укладывают на место, а полость глаза заполняют инертным газом или силиконовым маслом (последнее требует удаления путем повторной операции). Самым частым осложнением витрэктомии являются разрывы сетчатки, кровоизлияния, неоваскулярная глаукома, инфекция и персистирующая внутриглазная гипотония.

Эндокринологам необходимо иметь представление о следующих показаниях для направления больного к витреоретинальному хирургу.

1. *Кровоизлияние в стекловидное тело (геморетиналь) или преретинальное кровоизлияние в проекции макулы.* Цель витрэктомии — не только убрать кровоизлияние, но и устранить его причину, поэтому во многих случаях требуется эндолазеркоагуляция. Если у молодых больных оно не рассасывается в течение 4–6 нед., им показана ранняя витрэктомия, иначе впоследствии возможен фиброз с возможной тракционной отслойкой сетчатки. В многоцентровом исследовании витрэктомии при ДР (DRVS) через 4 года острота зрения выше 0,5 сохранялась у 44% больных после ранней витрэктомии и лишь у 28% больных после отсроченной. У больных старшего возраста преимущества ранней витрэктомии менее очевидны.

2. *Тракционная отслойка сетчатки.* Цель операции — удалить помутневшее стекловидное тело, рассечь тяжи, вызвавшие тракцию, чтобы сетчатка «легла» на место, удалить все фиброваскулярные мембраны. Если отслойка захватывает макулу, операция должна проводиться экстренно. Витрэктомия целесообразна и в том случае, если отслойка не захватывает макулу, но быстро прогрессирует. На оставшиеся пролиферирующие сосуды интраоперационно проводится эндолазеркоагуляция.

3. *Массивная фиброваскулярная пролиферация, которая персистирует и прогрессирует несмотря на панретинальную ЛКС.* Если процесс угрожает макуле, то витрэктомия должна проводиться и в том случае, если ЛКС ранее не

проводилась. Цель операции — удалить пролиферирующие сосуды и фиброзную ткань и воздействовать на все оставшиеся новообразованные сосуды.

4. *КЗМО, особенно с тракцией макулы, но еще без отслойки, и с адгезией стекловидного тела к макуле.* Витрэктомия все чаще используется для лечения макулярного отека; по некоторым данным ее эффективность при этом приблизительно такая же или несколько выше, чем у ЛКС, при более высоком риске осложнений и стоимости.

Результаты витрэктомии лучше у больных с исходной остротой зрения не ниже 0,02, без отслойки сетчатки, рубеоза радужки, катаракты и глаукомы, при условии, если глаз ранее подвергся ЛКС. Положительный результат витрэктомии у таких пациентов достигается в 60–80% случаев, причем 30–40% больных возвращаются к работе. При отслойке сетчатки, в том числе макулы, функциональные результаты витрэктомии хуже: улучшение зрения достигается лишь у 22–60% таких больных. Однако в ряде случаев витрэктомия может не улучшить зрение и даже ускорить потерю остаточного визуса. К факторам неблагоприятного прогноза витрэктомии относится давность отслойки сетчатки в макулярной области более 4–6 мес., отсутствие ЛКС в анамнезе, крайне выраженная ишемия сетчатки, рубеоз радужки и несоблюдение больным ряда послеоперационных рекомендаций.

По нашим данным анализа случайной выборки больных СД (2009), направление на ЛКС или витрэктомия в первичном звене медицинской помощи получают всего 26% больных с ПДР и КЗМО, главным образом из-за их гиподиагностики. При этом около 55% пациентов получают неадекватные терапевтические рекомендации, включая применение препаратов с недоказанной эффективностью при ДР. ЛКС нередко проводится очень поздно, после выраженного снижения остроты зрения. Зачастую объем панретинальной ЛКС недостаточен — как правило, это не более 1000 коагулятов, а иногда 600–700. Запоздание и недостаточный объем ЛКС резко снижают ее эффективность и повышают риск осложнений.

Вторичная диабетическая глаукома. Вторичная диабетическая глаукома подразделяется на два вида: неоваскулярную и гемолитическую. Гемолитическая глаукома может развиваться после кровоизлияний в стекловидное тело, как правило, в том глазу, в котором нет хрусталика (удаление по поводу катаракты). Клетки крови и продукты их распада попадают в переднюю камеру глаза и блокируют угол передней камеры, приводя к нарушению циркуляции водянистой влаги. При гемолитической глаукоме показана витрэктомия. Неоваскулярная глаукома развивается, если бурная пролиферация сосудов, распространяясь по всем отделам глазного дна, захватывает радужку (рубоз радужки) и угол передней камеры, в конечном итоге нарушая циркуляцию жидкости во внутренних средах и приводя к повышению внутриглазного давления. Без лечения она ведет к слепоте, выраженному болевому синдрому и фтизису (сморщиванию) глазного яблока.

Вот почему при выявлении рубоза радужки обязательно проводится гониоскопия. Новообразованные сосуды в углу передней камеры — абсолютное показание к активной и обширной панретинальной ЛКС с захватом области кпереди от зубчатой линии, даже если в остальных отделах сетчатки имеется лишь препролиферативная ДР. ЛКС интактных участков должна проводиться дополнительно несколько раз в неделю до стабилизации и регресса рубоза. В таких ситуациях может потребоваться от 4000 до 12 000 коагулятов. При невозможности проведения активной ЛКС фиброваскулярная пролиферация персистирует и ведет к неудаче любой антиглаукоматозной терапии.

При рубеотической (неоваскулярной) глаукоме также необходима панретинальная ЛКС по описанным выше принципам. Однако в ряде случаев она оказывается невозможной, и для снижения внутриглазного давления назначают антиглаукоматозную медикаментозную терапию, иногда — антипролиферативные препараты (например, 5-фторурацил или блокаторы ангиогенеза). Если с помощью медикаментозной терапии и мощной ЛКС снизить внутриглазное давление не удастся, выполняются антиглаукоматозные хирургические вмешательства

фильтрующего или дренажного типа. Больные с активной неоваскуляризацией в углу передней камеры и непрозрачными средами глаза (например, последствиями гемофтальма), препятствующими проведению адекватной ЛКС, требуют витрэктомии с эндолазеркоагуляцией, иногда в сочетании с антиглаукоматозной операцией.

Незрячих больных с рубезом без болевого синдрома можно длительно вести консервативно, с местным применением стероидов, атропина и β -блокаторов. Некупирующийся болевой синдром требует деструкции цилиарного тела путем криотерапии (высокая вероятность сморщивания глазного яблока) или транссклерального воздействия диодного или YAG-лазера (меньшая вероятность офтальмофтизиса).

Диабетическая катаракта. Гликирование белков повреждает структуру хрусталика и лежит в основе диабетической катаракты. Истинная диабетическая катаракта встречается относительно редко — у молодых пациентов (в том числе детей и подростков) с длительно и резко декомпенсированным СД 1. Для нее характерно быстрое развитие и своеобразная картина: как правило, это задняя субкапсулярная катаракта с обильной вакуолизацией. Гораздо чаще, особенно при СД 2, развивается обычная возрастная катаракта (ее лучше обозначать термином «катаракта у больного СД», а не «диабетическая катаракта»), хотя она появляется обычно в более раннем возрасте и быстрее прогрессирует, чем у лиц без СД.

Эффективных методов консервативной терапии катаракты не существует. Операция рекомендуется, если помутнение хрусталика мешает выполнению повседневных видов активности, не позволяет адекватно осмотреть глазное дно и/или при необходимости провести ЛКС. Методы хирургического лечения катаракты такие же, как у больных без СД, предпочтительна фактоэмульсификация с последующим введением мягкой линзы. При СД чаще развиваются послеоперационные осложнения. Послеоперационная местная противовоспалительная терапия при СД должна проводиться дольше, а офтальмологические осмотры — чаще. Прогноз после экстракции катаракты ухудшается при наличии

выраженной стадии ДР или ДМ, нередко в таких случаях ДР и особенно ДМ быстро прогрессирует. Для снижения риска ухудшения ДМ и ДР предпочтительно еще до удаления катаракты выполнить максимально возможную ЛКС, затем — экстракция катаракты, более ранняя, чем обычно, с интраоперационной эндолазеркоагуляцией сетчатки. Если такой технической возможности нет, то ЛКС следует провести как можно раньше после операции — при пре- или пролиферативной ДР — в 1–2-й день после операции, а при ДМ — в пределах 1–2-й недели.

Литература

- Анциферов М.Б., Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Анализ качества первичной лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 19–21.
- Старостина Е.Г., Рябцева А.А., Бардеева Ю.Н., Жихорева О.А. Качество ведения глазных проявлений сахарного диабета: Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 23–26 мая 2010 г. — С. 382–383.
- Chang L., Sarraf D. Current and future approaches in the prevention and treatment of diabetic retinopathy // Clin. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 2 (2). — P. 425–433.
- Chibber R., Chibber S., Kohner E. 21st Century Treatment of Diabetic Retinopathy // Expert Rev. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 2 (5). — P. 623–631.
- Kolias A.N., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment // Dtsch Arztebl Int. — 2010. — Vol. 107 (5). — P. 75–84.
- Mohamed Q., Gillies M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review // JAMA. — 2007. — Vol. 298 (8). — P. 902–916.
- Parravano M., Menchini F., Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — 4. — CD007419.
- Simo R., Hernandez C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32 (8). — P. 1556–1562.
- Starostina E., Galstjan G., Moskaletz E. Zur Qualitat der ophthalmologischen Untersuchung beim Typ-1 Diabetes in Moskau // Akt. Endokr. Stoffwechsel. — 1991. — Vol. 12 (4). — S. 260.
- Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R.E. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110 (9). — P. 1677–1682.

5.2.6. Диабетическая нефропатия (В.В. Потемкин, Е.А. Абрамова)

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек при сахарном диабете, характеризующееся постепенным склерозированием почечной ткани (преимущественно клубочков) вследствие диабетической микроангиопатии, что приводит к потере фильтрационной, азотвыделительной и других функций почек. Конечной стадией ДН является диффузный или узелковый гломерулосклероз с последующим развитием терминальной почечной недостаточности.

Эпидемиология. Распространенность ДН в России составляет около 33% при СД 1 и 25% при СД 2. Терминальная почечная недостаточность вследствие прогрессирования ДН является лидирующей причиной смерти больных СД 1. По данным многолетних исследований Эндокринологического научного центра, при длительности СД более 20 лет развитие ХПН отмечено у 42% больных СД 1 и у 24% больных СД 2. Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД. Эта зависимость более детально изучена для больных СД 1, так как точно известен момент дебюта заболевания. Как правило, признаки ДН у больных с длительностью СД 1 до 10 лет выявляются в 5–6% случаев, до 20 лет — в 25–30%, до 30 лет — в 35–40% случаев (Hamman R.F., 1997). При длительности диабета более 30 лет вероятность возникновения ДН крайне мала.

Частота развития ДН также зависит от возраста, в котором дебютировал СД 1. Чаще (примерно в 45% случаев) ДН развивается в случае дебюта заболевания в пубертатном возрасте (15–20 лет), что, вероятно, связано с повышенной секрецией гормона роста, половых гормонов, которая приводит к неудовлетворительной компенсации СД в данный период (Шестакова М.В., 2001). По данным АДА (Американской диабетической ассоциации), у больных СД 1 с микроальбуминурией (МАУ) в случае отсутствия активных лечебных мероприятий экскреция альбумина с мочой увеличивается в среднем на 10–20% в год, и у 80% больных спустя 10–15 лет развивается стадия выра-

женной нефропатии (с протеинурией более 300 мг/сут или более 200 мкг/мин). У больных с выраженной диабетической нефропатией без соответствующего лечения снижение СКФ происходит со скоростью 2–20 мл/мин/год и ХПН развивается спустя 10 лет у 50% таких больных, а спустя 20 лет — у 75% больных.

В последние годы в развитых странах Европы и США отмечилась тенденция к снижению частоты развития ДН среди больных СД 1, что связано с более качественным контролем нарушений углеводного обмена и своевременным назначением гипотензивных препаратов (и-АПФ или БРА).

Эпидемиология ДН у больных СД 2 менее изучена, так как установление точного момента дебюта заболевания затруднено, кроме того, у таких больных СД 2 может развиваться на фоне уже имеющихся заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистая патология, мочекаменная болезнь, хронический гломерулонефрит, пиелонефрит и др., поэтому оценить частоту развития истинной ДН в данной группе больных достаточно сложно. У больных СД 2 частота выявления ДН также зависит от длительности заболевания, однако надо помнить, что у многих больных (15–40%) МАУ обнаруживается уже при выявлении СД, а у 7–10% таких больных выявляется протеинурия. По разным данным, у 20–40% больных СД 2 стадия начинающейся нефропатии прогрессирует до стадии выраженной нефропатии, и только у 20% больных с протеинурией более 300 мг/сут спустя 20 лет развивается ХПН. Как правило, среди больных СД 2 терминальная ХПН редко является причиной смерти, так как их гибель в первую очередь наступает вследствие сердечно-сосудистых катастроф.

Патогенез. Основным пусковым фактором в патогенезе ДН является гипергликемия. Именно неудовлетворительный гликемический контроль является основной причиной поражения почек у больных СД. В условиях гипергликемии происходит активное неферментное гликирование белков, в результате чего образуются обратимые (основание Шиффа), слабо-обратимые (продукты Амадори), а затем и необ-

ратимые конечные продукты гликирования, которые оказывают неблагоприятное воздействие на почечные сосуды. Гликирование базальных мембран клубочков и мезангия приводит к нарушению их конфигурации, потере зарядо- и размероселективности базальной мембраны, торможению метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, вследствие чего происходит увеличение мезангиального матрикса и утолщение базальной мембраны. Продукты необратимого гликирования в организме образуются достаточно быстро (в течение нескольких месяцев), после чего даже самая тщательная компенсация углеводного обмена не в состоянии их устранить. Кроме того, было отмечено, что в условиях гипергликемии происходит активация протеинкиназы С, что приводит к повышению проницаемости почечных сосудов, активации склерозирования почечной ткани.

Важным метаболическим фактором, играющим ведущую роль в патогенезе ДН, является гиперлипидемия. Механизм повреждающего воздействия гиперлипидемии на клетки мезангиума почечных клубочков аналогичен процессу формирования атеросклеротической бляшки. В результате накопления мезангиальными клетками окисленных продуктов ЛПНП развивается инфильтрация мезангиума мононуклеарами и макрофагами, продуцирующими цитокины и ростовые факторы, которые приводят к увеличению синтеза компонентов мезангиумального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков.

Значительную роль в прогрессировании ДН также играет нарушенная внутривисцеральная гемодинамика, а именно внутриклубочковая гипертензия. У больных СД в результате действия ряда факторов (гипергликемия, вазодилататоры), тонус приносящей артериолы снижается, а выносящая артериола сохраняет свой нормальный диаметр. В результате резко повышается градиент внутриклубочкового давления. Повышенное внутриклубочковое давление способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, что приводит к увеличению мезангиального матрикса и начальным склеротическим процессам.

Артериальная гипертензия при СД может являться либо симптомом формирующейся нефропатии (СД 1), либо быть проявлением гипертонической болезни (чаще при СД 2), но в то же время системная гипертензия является мощным фактором прогрессирования самой ДН. Вследствие системной гипертензии и «зияния» приносящей почечной артериолы происходит передача высокого артериального давления на сосуды клубочков почек, что увеличивает и без того высокий градиент внутриклубочкового давления. У всех больных с уровнем АД более 150/90 мм рт. ст. присоединяется внутриклубочковая гипертензия.

Еще одним фактором, способствующим прогрессированию ДН, является протеинурия. Появляясь вследствие структурных изменений клубочкового аппарата почек, высокомолекулярные белки откладываются в мезангиуме, что способствует его пролиферации и гиперпродукции мезангиального матрикса. Кроме того, увеличение реабсорбции белка в проксимальных канальцах приводит к развитию воспаления в интерстициальной ткани и выбросу цитокинов, эндотелинов. Оба этих процесса способствуют прогрессированию склеротических изменений в почечной ткани и развитию гломерулосклероза.

В последние годы был идентифицирован новый метаболический фактор риска сосудистых поражений — гипергомоцистеинемия. Также были исследованы и механизмы повреждений сосудистой стенки в условиях гипергомоцистеинемии, которые включают в себя активацию окислительного стресса, снижение биодоступности NO, что приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, тромборезистентности эндотелия, нарушению синтеза гепаран-сульфата и др.

Уровень гомоцистеина у больных СД напрямую связан с формированием и развитием ДН. Ряд исследователей рассматривают повышенный уровень гомоцистеина как критерий неблагоприятного прогноза самой нефропатии. Результаты исследований взаимосвязи гипергомоцистеинемии с развитием ДН у больных СД 2 показали, что наиболее выраженная корреляция уровня гомоцистеина плазмы на-

блюдалась с такими показателями почечной функции, как СКФ, альбуминурия. У больных СД 2-го типа повышение гомоцистеина плазмы выявляется уже на стадии МАУ, даже при нормальных показателях СКФ, и нарастает по мере прогрессирования нефропатии, что указывает на существование четкой взаимосвязи между гипергомоцистеинемией и развитием данного осложнения.

Гипергликемия и неферментное гликирование белков в комплексе с такими факторами, как внутриклубочковая гипертензия, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, протеинурия и др., приводит к выбросу так называемых медиаторов прогрессирования ДН, к которым относятся вазоактивные факторы (ангиотензин II, эндотелин I, тромбоксан A₂, оксид азота, простагландин), факторы эндотелия (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин, ФНО, ИЛ-1 и др.), факторы роста, в первую очередь — трансформирующего фактора роста β, ИРФ-I и -II, эндотелиального фактора роста и др. Все эти вещества приводят к нарушению ауторегуляции сосудистого тонуса почечных артерий, нарушению микроциркуляции в сосудах почек, нарушению метаболизма белков мембраны и как следствие утолщению базальной мембраны, пролиферации и гипертрофии мезангиума, гиперпродукции вещества мезангиального матрикса (избыточный синтез коллагена IV типа и фибронектина). Все вышеперечисленные процессы в конечном итоге вызывают склерозирование почечной ткани и развитие гломерулосклероза.

Важная роль в патогенезе ДН отводится таким процессам, как оксидантный стресс и нарушение синтеза гепаран-сульфата. Гипергликемия провоцирует избыточное образование свободных радикалов вследствие активации окислительного стресса и угнетения антиоксидантных систем. Накопление продуктов перекисного окисления приводит к нарушению регуляции тонуса почечных сосудов, снижению синтеза гепаран-сульфата, образованию продуктов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическим действием на клетки канальцев.

Гепаран-сульфат — гликозаминогликан, входящий в состав базальных мембран клубочков и обеспечивающий им зарядоселективность, препятствует прохождению через мембраны одноименнозаряженных альбуминов. У больных сахарным диабетом происходит снижение синтеза гепаран-сульфата протеогликана, вследствие чего базальная мембрана теряет свой отрицательный заряд и появляется МАУ.

Безусловно, частота развития ДН зависит от качества компенсации СД, однако более чем у 20% больных СД признаков микроангиопатии не обнаруживается даже при декомпенсации углеводного обмена. Можно сказать, что эти больные невосприимчивы к патологическому влиянию гипергликемии. Учитывая этот факт, вполне обоснованным представляются поиски генетических факторов, обеспечивающих большую или меньшую восприимчивость почечных сосудов к воздействию метаболических и гемодинамических факторов, провоцирующих развитие микроангиопатии.

Патологическая анатомия. Впервые специфические морфологические изменения ткани почек при сахарном диабете были описаны американскими патологоанатомами Р. Kimmelstiel и С. Wilson в 1936 г., когда при аутопсии больных СД 2 они обнаружили типичные узелковые склеротические изменения почечной ткани (узелковый гломерулосклероз), вследствие чего весь симптомокомплекс поражения почек при сахарном диабете получил название синдрома Киммельстиля—Уилсона.

При сахарном диабете патоморфологические изменения обнаруживаются во всех структурных компонентах почек: клубочках, канальцах и артериолах. Данные изменения выявляются при использовании методов световой и электронной микроскопии. При проведении световой микроскопии почек как у больных СД 1, так и у больных СД 2 находят следующие морфологические изменения: узелковый гломерулосклероз, диффузный гломерулосклероз, эксудативные изменения.

Основу морфологических изменений при диабетической нефропатии составляют клеточная пролиферация эндотелия и утолщение базальной мембраны. Утолщение базальной

мембраны из-за аккумуляции гликопротеинового материала на наружной стороне преобладает в основном в межкапиллярных пространствах, где оно приобретает вид перикапиллярной муфты или узла, окрашивающегося ШИК-положительно.

Узелковый интеркапиллярный гломерулосклероз наблюдается, как правило, уже при выявлении первых клинических симптомов СД (чаще 1-го типа) и быстро прогрессирует с развитием диабетических гломерулокапиллярных микроаневризм, расположенных на периферии или в центре клубочка, суживающих или полностью закупоривающих просвет капилляров. В дальнейшем эти микроаневризмы организуются в узелки Киммельстиля—Уилсона, которые описаны как гиалиновые образования, содержащие значительное количество мезангиальных клеток, липиды и фибрин. Как показали электронно-микроскопические исследования с использованием иммунохимической «окраски», такие узелки содержат коллаген IV, V и VI типа, а также ламинин и фибронектин. По мере прогрессирования заболевания узелки увеличиваются в размерах и сдавливают близлежащие капилляры, что приводит к облитерации клубочков. Вследствие сдавления капилляров происходит нарушение кровоснабжения канальцевого аппарата почек с развитием в последующем интерстициального фиброза, что приводит к сморщиванию почки. Процесс образования узелков протекает одновременно не во всех клубочках и дольках почки.

Узелковый гломерулосклероз является патогномоничным для сахарного диабета и встречается у 25–35% больных СД, при этом, как правило, одновременно наблюдаются признаки диффузного гломерулосклероза.

Диффузный интеркапиллярный гломерулосклероз выявляется уже спустя 4–5 лет после манифестации СД, а через 15–20 лет эти изменения в различной степени обнаруживаются уже у 43–45% больных. Диффузный гломерулосклероз проявляется увеличением мезангиального матрикса, умеренной пролиферацией мезангиальных клеток и неравномерным утолщением базальной мембраны клубочков. При прогрессировании заболевания утолщенная

базальная мембрана клубочков и увеличенный в объеме мезангиум приводят к сдавлению капилляров, постепенно облитерируя весь клубочек. Диффузный гломерулосклероз встречается не только при СД, но и при других заболеваниях почек.

Экссудативные изменения проявляются в виде отложения гомогенных эозинофильных масс либо между слоями базальной мембраны капсулы Боумена, либо в виде «шапочки» в пространстве капсулы, прилежащей к капиллярным петлям клубочка. Эти отложения содержат фибриновые волокна и включения липидов. Экссудативные изменения хотя и часто обнаруживаются при СД, но не являются специфическим изменением, характерным для ДН.

Как было указано выше, структурные изменения почек при сахарном диабете затрагивают не только клубочковый аппарат, но и канальцы с артериолами. В канальцах почек при СД отмечается гиалиново-капельная дистрофия эпителия в проксимальных канальцах, увеличение белоксодержащих лизосом. Эти изменения коррелируют с выраженностью протеинурии и отражают ту высокую реабсорбционную нагрузку, которая падает на проксимальные канальцы. При развитии ХПН появляются признаки фи-

броза интерстиция и атрофии канальцев. Со стороны сосудистого аппарата почек отмечается процесс гиалинизации приносящих и выносящих артериол, а также атеросклеротическое поражение почечных артериол с формированием атероматозной бляшки.

Классификация. Стадии развития и течение ДН детально изучены у больных СД 1, что связано с более точной датой дебюта этого заболевания. Наиболее детально классификация ДН была разработана датским исследователем С.Е. Mogensen в 1983 г. Характеристика стадий ДН по Mogensen представлена в табл. 5.11.

Как видно из табл. 5.11, первым клиническим признаком патологического процесса в почках является протеинурия, которая появляется лишь на IV стадии ДН. Первые же три стадии протекают бессимптомно, поэтому эти стадии составляют так называемый доклинический период в развитии ДН. Все изменения в почках, происходящие в данный период, не выявляются при рутинном обследовании пациентов, но врач, наблюдающий больного сахарным диабетом, должен помнить о возможности скрытого течения ДН.

В настоящее время ДН во всем мире принято диагностировать начиная с третьей ста-

Таблица 5.11

Стадии развития диабетической нефропатии (Mogensen С.Е., 1983)

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
I. Стадия гиперфункции	Гиперфилтрация (СКФ > 140 мл/мин) Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Дебют сахарного диабета
II. Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков Расширение мезангиума Гиперфилтрация Нормоальбуминурия	> 2 лет > 5 лет
III. Стадия начинающейся нефропатии	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ Транзиторное повышения АД	5–15 лет от начала диабета
IV. Стадия выраженной нефропатии	Протеинурия (более 300 мг/сут) Снижение СКФ Артериальная гипертензия Склероз 50–75% клубочков	10–25 лет от начала диабета
V. Стадия уремии	СКФ < 10 мл/мин Нефротический синдром Тотальный гломерулосклероз	Более 20 лет от начала диабета

дии, которая характеризуется появлением МАУ. В 2002 г. Национальный почечный фонд США предложил ввести понятие «хроническая болезнь почек» или ХБП, которое может носить как обобщающий характер и уточнять стадию развития заболевания, так и быть самостоятельным диагнозом, характеризующим тяжесть почечной патологии невыясненного генеза. Классификация ХБП основывается на уровне СКФ: первые две стадии диагностируются при сохраненном уровне СКФ (I стадия — СКФ > 90; II стадия — СКФ 60–89 мл/мин) и при наличии других лабораторных признаков поражения почек (МАУ, протеинурия, измененный мочевой осадок). Последующие три стадии характеризуются стойким снижением СКФ менее 60 мл/мин и выносятся в диагноз даже при отсутствии других признаков поражения почечной функции. Стадии ХБП представлены в табл. 5.12.

Таблица 5.12

Стадии ХБП

Стадия	СКФ, мл/мин/1,72 м ²
I	> 90
II	60–89
III	30–59
IV	15–29
V	< 15 или диализ

После принятия в РФ новой классификации ХБП диагноз ДН может звучать следующим образом:

- ДН, стадия микроальбуминурии, ХБП I (II, III или IV);
- ДН, стадия протеинурии, ХБП II (III или IV);
- ДН, стадия хронической почечной недостаточности, ХБП V.

Преимуществом данной классификации является адаптивность к практической диабетологии и нефрологии.

Клиническая картина

1. *Стадия гиперфункции почек* характеризуется появлением первых функциональных нарушений в работе почек, которые клинически никак не проявляются. Первым проявлением

данной стадии является гипертрофия почек. Установлено, что сначала развивается гипертрофия клубочков почки, а затем и канальцевого аппарата. Увеличение объема почек происходит в самом дебюте заболевания и предшествует гемодинамическим нарушениям. Далее появляется гиперфльтрация, т.е. повышение скорости клубочковой фильтрации более 140 мл/мин. Указанные изменения происходят также в дебюте заболевания и являются реакцией на стойкую гипергликемию. Установлено, что у больных СД 1 в первые недели и месяцы после дебюта заболевания СКФ повышается на 20–40% по сравнению с нормой. Кроме того, свой вклад в развитие гиперфльтрации вносят такие факторы, как гиперкетонемия, гиперпродукция гормона роста и глюкагона, нарушение баланса простагландинов и др. Наряду с повышением СКФ происходит увеличение почечного кровотока, т.е. появляется гиперперфузия почек. Медиаторы, вызывающие гиперфльтрацию и гиперперфузию почек, едины.

Структурные и функциональные изменения, происходящие на первой стадии ДН обратимы. Компенсация углеводного обмена у больных в дебюте СД 1 приводит к полной нормализации объема почек и СКФ, в то же время позднее начало лечения (спустя несколько месяцев после дебюта диабета) уже не способно устранить весь спектр ранних изменений почек.

2. *Стадия начальных структурных изменений.* Данная стадия также протекает латентно и относится к доклиническим стадиям ДН. СКФ и почечный кровоток остаются повышенными, как и на I стадии, однако почечная ткань начинает претерпевать начальные структурные изменения. Эти изменения характеризуются утолщением базальных мембран клубочков, увеличением объема мезангиального матрикса, умеренной пролиферацией мезангиальных клеток и являются результатом действия гипергликемии и запущенных ею патологических механизмов.

3. *Стадия начинающейся нефропатии.* Эта стадия последняя в ряду доклинических стадий ДН. Однако именно эта стадия является решающей в вопросе о дальнейшем прогрессировании ДН. Как и предыдущие стадии, она характеризуется высокой СКФ и скоростью

почечного кровотока, отсутствием белка в общеклинических рутинных анализах мочи, нормальным или чуть повышенным уровнем АД. Суммарная характеристика III стадии представлена в табл. 5.13.

Основным признаком III стадии ДН служит наличие МАУ. Микроальбуминурией называют состояние, которое характеризуется повышенной экскрецией с мочой альбумина (в пределах 30–300 мг/сут. или 20–200 мкг/мин). Обычно у больных СД 1 МАУ появляется не ранее чем через 5 лет после дебюта заболевания, у больных СД 2 МАУ может быть выявлена уже при постановке диагноза сахарного диабета. Появление МАУ является предвестником развития выраженной нефропатии. Как правило, при отсутствии соответствующего лечения, протеинурия развивается спустя 8–10 лет после появления МАУ.

Установлено, что при появлении МАУ происходит постепенное повышение АД, не всегда улавливаемое рутинным одноразовым измерением. МАУ является не только предвестником развития клинически развернутой стадии ДН,

но и служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, больные с МАУ характеризуются более высокой степенью ИР по сравнению с нормоальбуминурическими пациентами, чем объясняется тот факт, что у таких больных труднее добиться компенсации углеводного обмена.

Все изменения, характерные для III стадии ДН, обратимы при условии стойкой компенсации углеводного обмена и применении препаратов, нормализующих почечную гемодинамику и биохимический состав базальной мембраны клубочков. Именно поэтому так важно своевременно диагностировать раннюю доклиническую стадию ДН и предпринять все возможные профилактические меры для предупреждения ее дальнейшего прогрессирования.

4. Стадия выраженной диабетической нефропатии характеризуется появлением постоянной протеинурии, выявляемой в общеклинических анализах мочи. Экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут или 200 мкг/мин. Суммарная характеристика IV стадии ДН представлена в табл. 5.14.

Таблица 5.13

Клинико-морфологическая характеристика III стадии диабетической нефропатии

(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000)

Клинико-лабораторное обследование	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ АД на 10–15% • ретинопатия у 20–50% больных • периферическая полинейропатия у 30–50% больных • общий анализ мочи в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ СКФ • ↑ почечный кровоток • гипертрофия почек • микроальбуминурия 	<ul style="list-style-type: none"> • гипертрофия клубочков и канальцев • утолщение базальной мембраны клубочков • увеличение мезангиального матрикса > 20% от объема клубочка

Таблица 5.14

Клинико-морфологическая характеристика IV стадии диабетической нефропатии

(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000)

Клинико-лабораторное обследование	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • протеинурия у 100% больных • ретинопатия у 100% больных • периферическая полинейропатия у 100% больных • автономная нейропатия • АГ у 100% больных • гиперлипидемия у 60–80% больных • ИБС у 50–70% больных 	<ul style="list-style-type: none"> • СКФ – норма или ↓ • почечный кровоток – норма или ↓ • размер почек в норме • альбуминурия > 300 мг/сут (200 мкг/мин) • креатинин, мочевина в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • утолщение базальной мембраны клубочков • увеличение мезангиального матрикса > 37% от объема клубочка • склероз 25–50% клубочков • артериологалиноз • тубулоинтерстициальный фиброз

Протеинурия обычно выявляется через 15–20 лет после начала диабета. С момента появления протеинурии у больных начинает снижаться СКФ со скоростью 0,1–2,4 мл/мин/мес., что приводит в конечном итоге к развитию ХПН.

Протеинурическая стадия ДН характеризуется быстрым ростом АД. При увеличении экскреции альбумина с мочой более 3,5 г/сут возможно развитие классического нефротического синдрома, включающего в себя помимо протеинурии также гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и появление гипоальбуминемических отеков вплоть до анасарки. Как правило, у больных СД отеки манифестируют при более высоком уровне альбумина, чем у лиц без диабета, и резистентны к лечению диуретиками.

С момента появления протеинурии патологический процесс в почках теряет прямую зависимость от уровня гипергликемии. Факторами прогрессирования выраженной нефропатии до уремии являются:

- декомпенсация СД;
- высокое систолическое и диастолическое АД;
- гиперлипидемия (гипертриглицеридемия);
- протеинурия более 2 г/сут;
- отсутствие систематического антигипертензивного лечения (в частности, и-АПФ).

У тех больных, у которых присутствовало несколько из вышеперечисленных факторов, ХПН развивается в значимо более короткие сроки, чем у больных, не имеющих этих маркеров.

У больных с протеинурической стадией ДН отмечается наличие и быстрое прогрессирова-

ние и других сосудистых осложнений сахарного диабета. Практически у всех больных с выраженной нефропатией диагностируется ретинопатия, причем у большинства больных пре- и пролиферативные стадии. Столь содружественное прогрессирование нефропатии и ретинопатии позволило выделить «почечно-ретиальный синдром». Также отмечается прогрессирование ДН и быстрое развитие сердечно-сосудистой патологии. Связь между развитием протеинурии и быстрым прогрессированием ИБС объясняется избыточным синтезом атерогенных липидов в условиях потери белка с мочой.

К сожалению, стадия выраженной диабетической нефропатии необратима, так как к моменту ее появления склерозируется более 50% клубочков почек. Но целью врача должно быть замедление прогрессирования нефропатии до стадии уремии.

5. Стадия уремии. На этой стадии продолжается дальнейшее снижение фильтрационной функции почек, что приводит к нарастанию в крови содержания токсических азотистых шлаков. Биохимическими маркерами снижения СКФ являются повышение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, гиперкалиемия и гиперфосфатемия.

Суммарная характеристика терминальной стадии ДН представлена в табл. 5.15.

Для больных ХПН характерно развитие нефротического синдрома, который включает в себя специфическую клиническую тетраду: высокая протеинурия (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия и отечность

Таблица 5.15

Клинико-морфологическая характеристика V стадии диабетической нефропатии
(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000)

Клинико-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • протеинурия у 100% больных • ретинопатия у 100% больных • потеря зрения у 30–40% больных • периферическая и автономная диабетическая нейропатия у 100% больных • ↑ АД у 100% больных • дислипидемия у 80–100% больных • ИБС у 80–100% больных • анемия • ренальная остеодистрофия 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ СКФ • ↓ почечный кровоток • размер почек в норме • альбуминурия • ↑ креатинин, мочевины крови • гиперкалиемия • гиперфосфатемия • гипокальциемия 	<ul style="list-style-type: none"> • склероз > 80% клубочков • артериологипертензия • тубулоинтерстициальный фиброз

тканей (иногда вплоть до анасарки). В основе развития нефротического синдрома лежит гипоальбуминемия (гипоальбуминемические отеки). Однако при сахарном диабете альбумин не только уходит с мочой вследствие протеинурии, но и беспрепятственно проникает в ткани из-за высокой проницаемости сосудистой стенки. Это и обуславливает высокую резистентность нефротического синдрома к лечению при сахарном диабете.

У больных с V стадией ДН на фоне окклюзии почечных клубочков происходит выраженное снижение СКФ менее 10 мл/мин. Также отмечается снижение концентрационной функции почек вплоть до гипоиostenурии. У больных ХПН, находящихся на инсулинотерапии, резко снижается потребность в экзогенном инсулине, чем объясняются частые гипогликемические состояния (феномен Заброды). Развитие этого синдрома связано с тем, что при выраженном повреждении почечной паренхимы снижается активность почечной инсулиназы, участвующей в деградации инсулина. Поэтому экзогенно введенный инсулин долго циркулирует в крови, что нередко приводит к развитию гипогликемических состояний.

Стадия уремии характеризуется неудержимым ростом уровня АД, иногда приобретающим неуправляемый характер. Прогрессируют и другие сосудистые осложнения сахарного диабета. Все больные с ХПН имеют диабетическую ретинопатию, резко прогрессирует нейропатическое и ишемическое поражение нижних конечностей, вплоть до образования трофических язв, усугубляется течение автономной нейропатии, ИБС. Основной причиной смерти больных ХПН, находящихся на гемодиализе, являются инфаркты и инсульты.

На стадии уремии присоединяются специфические симптомы, характерные для сниженной фильтрационной функции почек, такие как почечная анемия, которая развивается вследствие снижения синтеза эритропоэтина в почках, и почечная остеодистрофия из-за нарушенного фосфорно-кальциевого обмена. Последняя проявляется болями в костях, мышечной слабостью, патологическими переломами или компрессией позвонков.

При снижении СКФ менее 10 мл/мин развиваются уремическая интоксикация организма (зуд, тошнота, рвота) и явления метаболического ацидоза, вызывающие дыхание Куссмауля. Нередко определяется шум трения перикарда, так называемый «похоронный звон уремика». Такое состояние требует немедленного перевода больного на экстракорпоральные методы лечения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Ранняя диагностика ДН подразумевает выявление ранних функциональных и структурных нарушений показателей работы почек, которые возникают на доклинических стадиях ДН, т.е. до появления протеинурии, выявляемой в общеклиническом анализе мочи.

Как было отмечено выше, у больных на начальных стадиях диабетического поражения почек отмечается гиперфльтрация, т.е. повышение показателей СКФ. В клинической практике СКФ измеряют по методу Реберга—Тареева, который заключается в определении клиренса эндогенного креатинина, или рассчитывают по формулам. В первом случае (проба Реберга—Тареева) определяют концентрацию креатинина в сыворотке крови и суточной моче. Вычисляется минутный диурез: общее количество мочи за сутки (мл) разделить на 1440 мин. СКФ рассчитывают по формуле:

$$\text{СКФ} = [\text{креатинин мочи (ммоль/л)} / \text{креатинин крови (ммоль/л)}] \times \text{минутный диурез (мл/мин)}.$$

Данный метод определения СКФ обременителен для пациента (сбор мочи в течение суток) и сопровождается большим количеством ошибок. Для избежания погрешностей, возникающих при сборе мочи, можно пользоваться расчетными формулами (например формула Cockcroft—Gault), для которых необходимо знать только уровень креатинина сыворотки крови, возраст и массу тела больного.

Для мужчин:

$$\text{СКФ} = [1,23 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела (кг)}] / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}.$$

Для женщин:

$$\text{СКФ} = [1,05 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела (кг)}] / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}.$$

Проба Реберга—Тареева не имеет преимуществ в сравнении с расчетом по формуле. Исключением является определение СКФ у лиц с необычной диетой или отклонениями в мышечной массе, поскольку эти факторы не принимались во внимание при разработке формул. В среднем колебания СКФ составляют в норме от 90 до 120 мл/мин при расчете на стандартную площадь поверхности тела 1,73 м².

Определение СКФ не может являться четким диагностическим критерием ДН, так как данный показатель — часто меняющаяся величина, которая зависит от различных состояний организма. К тому же у больных СД 2 в большинстве случаев на начинающихся стадиях нефропатии не отмечается повышения СКФ. В физиологических условиях СКФ возрастает в период беременности и при употреблении пищи с высоким содержанием белка и снижается по мере старения организма. Так, после 40 лет темп снижения СКФ составляет 1% в год, или 6,5 мл/мин за десятилетие. В возрасте 60–80 лет СКФ снижается вдвое. Определение СКФ в большинстве случаев используется для расчета таких показателей, как фильтрационная фракция и функциональный почечный резерв, но, к сожалению, данные методы исследования в практике лечащего врача используются редко, хотя именно они позволяют выявить ранние признаки внутрипочечной гипертензии.

В настоящее время наиболее надежным доклиническим маркером нарушения работы клубочков почек является МАУ, при которой в моче выявляется только низкомолекулярный белок — альбумин — в количестве 30–300 мг/сут или 20–200 мкг/мин (в моче, собранной за ночь). Указанное количество белка не опреде-

ляется при проведении общеклинического анализа мочи. Выявление же белка при рутинном исследовании мочи, как правило, указывает на уже развившуюся клинически выраженную стадию нефропатии.

МАУ можно также диагностировать и по соотношению альбумин/креатинин в утреннем анализе мочи, что позволяет избежать временного сбора мочи. Классификация альбуминурии представлена в табл. 5.16.

«Золотым» стандартом в исследовании МАУ считается метод радиоиммунологического анализа. Кроме того, для выявления МАУ применяются иммунологические методы, такие как ферментоподобный иммуносорбентный (ELISA), нефелометрический и иммунотурбидиметрические методы исследования. Для быстрого скрининга МАУ используются специальные тест-полоски, которые позволяют определить наличие альбумина в моче в течение 1 мин. Такие тест-полоски дают полуколичественное определение альбумина в моче и позволяют выявить больных с МАУ, но для подтверждения этих данных необходимо провести анализ мочи с помощью точных лабораторных методик.

При исследовании на МАУ необходимо помнить о целом ряде факторов, которые влияют на данный показатель. Ряд сопутствующих заболеваний и состояний, а также выраженная декомпенсация СД могут приводить к получению ложноположительного результата. Поэтому необходимо соблюдать ряд правил:

- проводить исследование мочи на фоне компенсации (субкомпенсации) СД;
- исключить высокобелковую диету и избегать интенсивных физических нагрузок накануне и в день сбора мочи;

Таблица 5.16

Классификация альбуминурии

	Экскреция альбумина с мочой		Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	
	в утренней порции, мкг/мин	за сутки, мг	мужчины	женщины
Нормоальбуминурия	< 20	< 30	< 2,5	< 3,5
МАУ	20–200	30–300	2,5–25	3,5–25
Макроальбуминурия	> 200	> 300	> 25	> 25

- не применять мочегонные препараты в день сбора мочи;
- исключить инфекцию мочевыводящих путей;
- исключить сердечную недостаточность;
- учитывать уровень диастолического АД;
- не исследовать мочу на фоне повышения температуры тела.

Исследование мочи на МАУ необходимо проводить не менее 3 раз в течение месяца. При выявлении хотя бы 2 положительных результатов диагностируется микроальбуминурия.

Как правило, начинающаяся нефропатия у больных СД 1 с дебютом заболевания в постпубертатном возрасте развивается не ранее чем через 5 лет. Поэтому ежегодное обследование на МАУ таким больным проводится спустя 5 лет от начала заболевания. Больным, заболевшим в раннем детском возрасте ежегодное исследование на МАУ проводится с 10–12 лет, а заболевшим в пубертатном периоде (10–15 лет) — с момента постановки диагноза, так как в данный возрастной период, в связи с гормональной перестройкой организма, риск развития МАУ очень высок.

У больных СД 2 ежегодный скрининг на МАУ проводится также с момента диагностики СД.

Диагностика выраженной стадии нефропатии и стадии уремии не представляет трудностей для лечащего врача и основывается на результатах общеклинического анализа мочи (выявление протеинурии) и биохимического анализа крови (повышение мочевины, креатинина, гиперкалиемия, дислипидемия).

У больных сахарным диабетом, помимо специфического диабетического поражения почек, также возможно развитие нефропатии иного генеза. Диагностика такой патологии очень важна, так как, с одной стороны, она может способствовать прогрессированию диабетической нефропатии, а с другой — может потребоваться принципиально иная тактика лечения выявленных нарушений.

Диагноз ДН не вызывает сомнений, если развивается у больного с длительным течением сахарного диабета, характеризуется постепенным нарастанием протеинурии и снижением СКФ,

отсутствием выраженной гематурии и лейкоцитурии в мочевом осадке, наличием диабетической ретинопатии и нейропатии. Кроме того, диабетическое поражение почек носит симметричный характер и приводит к увеличению их размера. Если у больного отмечается внезапное развитие нефропатии, ее быстрое прогрессирование или в общем анализе мочи выявляется выраженная лейкоцитурия или гематурия, следует проводить дифференциальную диагностику с другими типами поражения почек при сахарном диабете. Отсутствие признаков диабетической ретинопатии и других сосудистых осложнений диабета также должно породить у лечащего врача сомнения в обоснованности диагноза диабетической нефропатии. Как правило, диагноз выраженной нефропатии ставится на фоне уже имеющейся ретинопатии, причем у 70–80% больных выявляется пре- и пролиферативные стадии ретинопатии. Такое раннее выявление ретинопатии связано с более высокой доступностью исследования сосудов глазного дна по сравнению с капиллярами клубочков почек.

У больных сахарным диабетом, помимо диабетической нефропатии, могут наблюдаться следующие варианты поражения почек: гломерулонефрит; интерстициальный нефрит вследствие бактериальной инфекции, приема некоторых лекарственных препаратов или нарушений пуринового обмена; ишемическая нефропатия, развивающаяся в результате стеноза или жировой эмболии почечных артерий; инфекция мочевых путей; токсическая нефропатия с развитием острой почечной недостаточности в ответ на введение ряда веществ (например, рентгеноконтрастных препаратов или аминогликозидных антибиотиков). Для уточнения диагноза вышеперечисленных вариантов нефропатии необходимо тщательное обследование больного с участием нефролога.

Лечение. В основе профилактики и лечения ДН лежат своевременное определение степени риска развития и прогрессирования ДН и длительная стойкая компенсация сахарного диабета.

Первичная профилактика ДН направлена на предупреждение развития МАУ у больных

с нормоальбуминурией, относящихся к группе риска по развитию ДН. Факторы риска развития МАУ у больных СД 1-го и 2-го типа представлены в табл. 5.17.

Таблица 5.17

Факторы риска развития МАУ у больных сахарным диабетом
(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000)

Факторы риска	СД 1	СД 2
HbA _{1c}	> 7,0%	> 7,0%
Пол	Муж. > жен.	Муж. > жен.
Длительность диабета	> 5 лет	Не установлено
Возраст дебюта заболевания	< 20 лет	Не установлено
Наследственность по АГ	Отягощенная	Отягощенная
Гиперфильтрация	СКФ > 140 мл/мин	Не установлено
Гиперлипидемия	Да	Да
Ретинопатия	Да	Да
Курение	Да	Да

Основными принципами первичной профилактики ДН являются:

- 1) идеальная компенсация углеводного обмена (HbA_{1c} < 7%);
- 1) применение и-АПФ у больных с признаками внутривисочковой гипертензии даже при нормальном уровне АД.

Компенсация углеводного обмена. Самым мощным из всех факторов риска развития ДН является декомпенсация углеводного обмена и длительность ее воздействия. Роль декомпенсации углеводного обмена как фактора риска развития и прогрессирования ДН четко показана в крупных исследованиях. Так, по данным исследования DCCT (1984–1993) в группе больных СД 1, находившихся на режиме интенсивной инсулинотерапии (HbA_{1c} = 7,2%) риск развития МАУ был на 34%, а протеинурии на 43% ниже, чем в группе больных, находившихся на традиционной схеме инсулинотерапии (HbA_{1c} = 9,1%). Таким образом, идеальная компенсация углеводного обмена может предотвратить развитие и затормозить прогрессирование ДН. По данным исследования UKPDC,

оптимизация контроля углеводного обмена у больных СД 2 позволила снизить уровень HbA_{1c} с 7,9 до 7%, что сопровождалось снижением частоты развития альбуминурии на 33%.

Таким образом, для предотвращения развития начинающейся нефропатии необходимо добиться стойкой идеальной компенсации углеводного обмена. У пациентов с СД 1 должна проводиться интенсифицированная инсулинотерапия, у больных СД 2 приемлем прием ПСП, если он позволяет достичь целевых показателей уровня глюкозы в крови.

Нормализация внутривисочковой гемодинамики. Применение препаратов из группы и-АПФ для первичной профилактики ДН у всех больных с нормоальбуминурией неоправданно и должно проводиться с большой осторожностью. Так, результаты исследования, проведенного М.В. Шестаковой и соавт. (1993), показали, что назначение и-АПФ больным с нормоальбуминурией и высоким риском развития ДН (с отсутствием функционального почечного резерва и гиперфильтрацией) привело к значительному улучшению функционального состояния почек. У больных же с исходно нормальными показателями внутривисочковой гемодинамики прием данных препаратов приводил к неожиданному ухудшению показателей почечной функции: повышение СКФ более 140 мл/мин, исчез функциональный почечный резерв, повысилась экскреция альбумина с мочой. Таким образом, прием препаратов из группы и-АПФ для предотвращения появления МАУ у пациентов с нормоальбуминурией и нормальным АД показан только больным с признаками внутривисочковой гипертензии (СКФ более 140 мл/мин, отсутствие функционального почечного резерва).

Лечение ДН на стадии МАУ (вторичная профилактика). Вторичная профилактика ДН направлена на предотвращение прогрессирования начинающейся нефропатии до стадии выраженной нефропатии. Как уже отмечалось выше, стадия МАУ является последней обратимой стадией ДН. Поэтому крайне важно не упустить диагностику этой стадии и своевременно начать ее лечение. Основными принципами вторичной профилактики ДН являются:

- 1) идеальная компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7\%$);
- 2) применение препаратов из группы и-АПФ или, в случае развития побочных эффектов, БРА у больных с нормальным уровнем АД — в субпрессорных дозах, у больных с АГ — в среднетерапевтических;
- 3) гипотензивная терапия при артериальном давлении выше 130/80 мм рт. ст.;
- 4) нормализация показателей липидного обмена;
- 5) диета с умеренным ограничением животного белка (не более 1 г белка на 1 кг массы тела).

У большинства больных с МАУ артериальное давление сохраняется в пределах нормальных значений, но несмотря на это признаки внутриклубочковой гипертензии продолжают нарастать. В целях нормализации внутриклубочкового давления необходимо назначать больным препараты, обладающие нефропротекторным действием, такие как и-АПФ или БРА. Способность данных препаратов снижать уровень экскреции белка вплоть до нормоальбуминурии доказана во многих клинических исследованиях.

Препараты из группы БРА назначаются в основном больным с СД 2, особенно в случае развития у них побочных эффектов от применения и-АПФ. Нефропротекторный эффект указанных препаратов связан с их способностью блокировать образование ангиотензина II (и-АПФ) или его рецепторы AT_1 (БРА), что приводит к расширению выносящей клубочковой артериолы и снижению внутриклубочкового гидростатического давления. В зависимости от уровня АД дозы указанных средств могут быть различны (табл. 5.18).

Лечение и-АПФ или БРА следует начинать при выявлении МАУ (даже в случае нормального АД) с минимальной терапевтической дозы, постепенно ее наращивая. При назначении и-АПФ следует обязательно соблюдать низкосолевою диету (не более 5 г/сут) и осторожность при лечении пожилых больных с распространенным атеросклерозом (опасность развития двустороннего стеноза почечных артерий).

Таблица 5.18

Дозировки наиболее широко применяемых препаратов группы и-АПФ и БРА

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
и-АПФ		
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	25 мг 3 р/сут
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	10 мг 2 р/сут
Рамиприл	1,25 мг 1 р/сут	5 мг 1 р/сут
Лизиноприл	5 мг 1 р/сут	40 мг 1 р/сут
Периндоприл	2 мг 1 р/сут	8 мг 1 р/сут
Фозиноприл	10 мг 1 р/сут	20 мг 1 р/сут
Хинаприл	2,5 мг 1 р/сут	40 мг 1 р/сут
БРА		
Лозартан	25 мг 1 р/сут	100 мг 1 р/сут
Ирбесартан	150 мг 1 р/сут	300 мг 1 р/сут
Валсартан	80 мг 1 р/сут	160 мг 1 р/сут
Кандесартан	4 мг 1 р/сут	16 мг 1 р/сут
Телмисартан	20 мг 1 р/сут	80 мг 1 р/сут

Целесообразно применять ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) в сочетании с нефропротектором — сулодексидом, который восстанавливает нарушенную проницаемость базальных мембран клубочков почек и снижает потерю белка с мочой. В состав данного препарата входят два гликозаминогликана (низкомолекулярный гепарин и дерматан), синтез которых нарушен при сахарном диабете.

- Сулодексид 600 ЛЕ внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней в неделю с 2-дневным перерывом 3 нед., затем внутрь 250 ЛЕ 2 раза в сутки 2 мес., курсами 2 раза в год.

Гипотензивная терапия. У больных с МАУ уровень АД должен быть ниже 130/80 мм рт. ст. У ряда больных, в основном СД 2, уже на данной стадии отмечается АГ, которая, безусловно, будет способствовать дальнейшему прогрессирования ДН. Если не удастся достичь целевого уровня АД приемом препаратов из группы и-АПФ или БРА, то обосновано применение комбинированной антигипертензивной терапии, принципы которой представлены в табл. 5.19.

Таблица 5.19

Гипотензивная терапия у больных с ДН и АГ

Категория больных	Целевой уровень АД	Гипотензивные препараты
Больные СД 1 с нормоальбуминурией или МАУ	< 130/80	и-АПФ, диуретики — препараты 2-го ряда
Больные СД 2 с нормоальбуминурией или МАУ	< 130/80	БРА, и-АПФ, диуретики — препараты 2-го ряда
Больные СД с протеинурией < 1 г/сут	< 130/80	и-АПФ, БРА в комбинации с диуретиками, β-блокаторы и блокаторы Са-каналов — препараты 3-го ряда
Больные СД с протеинурией > 1 г/сут	< 120/75	и-АПФ, БРА в комбинации с диуретиками, β-блокаторы и блокаторы Са-каналов — препараты 3-го ряда, препараты центрального действия — 4-го ряда
Больные с СД и ИБС	< 130/80	и-АПФ, β-блокаторы — препараты 2-го ряда

Коррекция гиперлипидемии. При выявлении гиперлипидемии у больных с МАУ требуется обязательная коррекция данного нарушения, так как оно является одним из ведущих факторов риска прогрессирования ДН. Начинать активную гиполипидемическую терапию следует только после достижения компенсации (субкомпенсации) углеводного обмена, поскольку нередко нормализация показателей углеводного обмена приводит к уменьшению выраженности дислипидемии. В случае повышения уровня холестерина не более 6,5 ммоль/л больному рекомендуется консервативная гиполипидемическая терапия, включающая в себя низкохолестериновую диету, расширение объема физической нагрузки, ограничение приема алкоголя и т.д. В случае неэффективности данных мероприятий в течение 3 мес. или при повышении общего холестерина сыворотки более 6,5 ммоль/л больному показана активная гиполипидемическая терапия. Наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами, не имеющими ограничений в приеме у больных СД, являются статины (ингибиторы гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы).

- Аторвастатин внутрь 5–20 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяется индивидуально, или
- Ловастатин внутрь 10–40 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяется индивидуально, или

- Симвастатин внутрь 10–40 мг 1 раз в сутки, длительность терапии определяется индивидуально.

При изолированной триглицеридемии и нормальном уровне СКФ показаны фибраты:

- фенофибрат внутрь 200 мг 1 раз в сутки или ципрофибрат внутрь 100–200 мг/сут; длительность приема определяется индивидуально.

Лечение ДН на стадии протеинурии (третичная профилактика). Целью третичной профилактики ДН является замедление снижения фильтрационной функции почек и развития хронической почечной недостаточности. К факторам риска прогрессирования выраженной нефропатии относятся: декомпенсация углеводного обмена, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, высокобелковая диета и высокая протеинурия. Следовательно, лечебные мероприятия, проводимые на данной стадии, должны быть направлены на борьбу с указанными факторами.

Основные принципы третичной профилактики:

- 1) компенсация углеводного обмена (HbA_{1c});
- 2) коррекция артериального давления, препаратами первого ряда выбора остаются и-АПФ и БРА;
- 3) гиполипидемическая терапия;
- 4) низкобелковая диета (не более 0,7–0,8 г/кг массы тела).

Компенсация углеводного обмена у больных СД 1 должна достигаться с помощью интен-

сифицированной инсулинотерапии. У больных СД 2 на стадии выраженной нефропатии лечащему врачу необходимо решить вопрос о необходимости назначения инсулинотерапии, так как на данной стадии возрастает риск развития потенциального нефротоксического действия ПСП. В случае отказа больного от инсулинотерапии или при достижении идеальной компенсации углеводного обмена с помощью ПСП возможно назначение производных сульфаниламочевины, таких как гликвидон (Глюренорм) и гликлазид (Диабетон), или меглитинидов (Ново-норм). Гликвидон и меглитиниды обладают минимальным сроком действия и выводятся в основном через ЖКТ. Метаболиты гликлазида обладают ангиопротекторным действием, поэтому их кумуляция у больных с ДН не только безопасна, но и может привести к стабилизации течения самой нефропатии.

Принципы гипотензивной терапии у больных с ДН описаны выше. Следует отметить, что при уровне протеинурии более 1 г/сут показатели АД должны быть не более 120/75 мм рт. ст. Препаратами 1-го ряда выбора остаются и-АПФ или БРА, при неэффективности монотерапии возможно их комбинирование с диуретиками и/или селективными β -блокаторами и блокаторами Са-каналов.

Гиполипидемическая терапия описана выше. Заметим, что у 50–70% больных с выраженной нефропатией отмечается дислипидемия, которая усугубляется протеинурией, поэтому большинство таких больных нуждаются в консервативной и/или активной гиполипидемической терапии.

Лечение ДН на стадии хронической почечной недостаточности. Основные принципы лечения ХПН:

- 1) компенсация углеводного обмена;
- 2) коррекция артериального давления;
- 3) лечение нефротического синдрома;
- 4) низкобелковая диета (0,6–0,8 г/кг);
- 5) гиполипидемическая терапия (препараты группы статинов);
- 6) лечение почечной анемии;
- 7) коррекция электролитных нарушений;
- 8) энтеросорбция;

9) при СКФ < 15 мл/мин и креатинине сыворотки > 600 мкмоль/л показаны экстракорпоральные методы лечения.

При повышении креатинина крови от 120 до 500 мкмоль/л можно говорить о консервативной стадии ХПН, при которой проводится симптоматическая терапия, принципы которой представлены выше. Более высокие значения креатинина крови (более 500 мкмоль/л) и гиперкалиемия (более 6,5–7,0 ммоль/л) свидетельствуют о наступлении терминальной стадии ХПН, которая требует проведения экстракорпоральных методов очищения крови.

Коррекция углеводного обмена. Больные СД 2, получающие ПСП, при развитии ХПН должны быть переведены на инсулинотерапию. Необходимо помнить, что при развитии уремии резко снижается потребность в экзогенном инсулине (феномен Заброды), поэтому дозы ранее назначенной инсулинотерапии должны быть пересмотрены.

Коррекция артериального давления. На стадии ХПН антигипертензивная монотерапия, как правило, не эффективна, поэтому рекомендуется комбинированная терапия препаратами различных групп, но препаратами выбора первого ряда остаются и-АПФ или БРА. Очень часто гипотензивный эффект достигается приемом четырех или пятикомпонентной комбинации антигипертензивных средств: и-АПФ (БРА) + петлевые диуретики + антагонисты кальция + селективные β -блокаторы + препараты центрального действия.

Лечение нефротического синдрома. Основной целью лечения нефротического синдрома является устранение гипоальбуминемии. При снижении альбумина в крови ниже 2,5 г/л рекомендуется инфузия раствора альбумина. Одновременно проводится терапия петлевыми диуретиками, причем доза вводимого фуросемида может достигать 800–1000 мг/сут. Калийсберегающие и тиазидные диуретики при ХПН не применяются. Так как для нефротического синдрома характерна высокая гиперхолестеринемия, то проводится лечение гиполипидемическими препаратами из группы статинов.

Низкобелковая диета. Несмотря на массивную потерю белка с мочой у больных с ХПН

должен сохраняться принцип малобелковой диеты. У больных с креатинином крови более 300 мкмоль/л потребление животного белка не должно превышать 0,6 г/кг, в случае наличия у больного нефротического синдрома — 0,8 г/кг.

Лечение почечной анемии. При наличии почечной анемии с клиническими проявлениями или сопутствующей сердечно-сосудистой патологией больным показана заместительная терапия препаратами эритропоэтина:

- эпоэтин β подкожно 100–150 ЕД/кг 1 раз в неделю до достижения гематокрита 33–36%, гемоглобина 110–120 г/л.

Препараты эритропоэтина сочетают с назначением препаратов железа, например с железа сульфатом (внутри 100 мг 1–2 раза в сутки за 1 ч до еды).

Осложнения терапии эритропоэтином: развитие АГ, гиперкалиемии, высокий риск тромбообразования. Все эти осложнения легче контролировать, если больной находится на лечении гемодиализом.

Коррекция электролитных нарушений. Больным с ХПН рекомендуется исключение из питания продуктов, богатых калием (бананы, курага, цитрусовые, изюм и т.д.). В случае концентрации калия в крови более 7,0 ммоль/л больному вводится антагонист калия — глюконат кальция:

- кальция глюконат 10% раствор 10 мл внутривенно струйно в течение 2–5 мин однократно, при отсутствии изменений на ЭКГ возможно повторение инъекции через 5 мин.

Для коррекции гиперфосфатемии и гипокальциемии больным рекомендуют ограничение потребления продуктов, богатых фосфором (рыба, сыры, гречка и т.д.), и введение препаратов кальция, метаболитов витамина D:

- кальция карбонат в начальной дозе 0,5–1 г внутрь 3 раза в сутки, при необходимости возможно увеличение дозы до 3 г 3 раза в сутки;
- кальцитриол внутрь 0,25–2 мкг 1 раз в сутки.

Энтеросорбция. У больных с гиперазотемией в целях связывания и выведения токсических продуктов показано назначение энтеросорбентов:

- активированный уголь внутрь 1–2 г 3 раза в сутки или
- поливидон порошок внутрь 5 г (растворить в 100 мл воды) 3 раза в сутки; длительность терапии определяется индивидуально.

Показания к проведению экстракорпоральных методов лечения у больных с ХПН при СД появляются раньше, чем у больных с иными заболеваниями почек. Такими показаниями служат:

- СКФ менее 15 мл/мин;
- креатинин сыворотки крови > 600 мкмоль/л.

В настоящее время существуют три метода заместительной терапии больных, имеющих терминальную стадию ХПН: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012. — С. 140–156.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.
- Потемкин В.В., Кубатиев А.А., Абрамова Е.А. и др. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. — № 3. — С. 10–13.
- Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Тер. архив. — 2006. — № 6. — С. 24–27.
- Шестакова М.В., Выхристюк С.Г., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности // Тер. архив. — 1999. — № 6. — С. 38–41.
- American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes (Position Statement) // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (1). — P. 65–67.
- Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.

NKF-KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39 (1). — P. 17–31.

Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 870–878.

5.2.7. Диабетическая нейропатия (И.А. Строчков)

При сахарном диабете формируются разнообразные клинические синдромы поражения периферических нервов, в основе которых лежат нарушения метаболизма и кровоснабжения нервных волокон, обусловленные гипергликемией — диабетические нейропатии. Поражение периферических нервов является типичным осложнением при СД 1-го и 2-го типа, и время развития диабетических нейропатий в первую очередь зависит от длительности гипергликемии. Самое простое определение диабетической нейропатии — «наличие ощущений и/или неврологических симптомов дисфункции периферических нервов у больных с сахарным диабетом после исключения других причин нейропатии».

Патогенез. К факторам риска развития диабетической полинейропатии (ДПН) относятся плохой контроль гликемии, 1-й тип и длительность СД, избыточная масса тела, кроме того, возможно, играют роль артериальная гипертензия, возраст, курение, дислипидемия, низкие уровни инсулина и С-пептида. Интенсивная терапия больных СД инсулином может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики. Показано, что у больных СД 2 компенсация углеводного обмена приводит к увеличению активности антиоксидантных ферментов и уменьшению выраженности оксидативного стресса. В обзоре проспективных исследований влияния уровня гликемии на ДПН подчеркнуто, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД способно улучшить функцию соматических и автономных нервов. Таким образом, не вызы-

вает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития ДПН и обеспечении максимальной эффективности ее патогенетической терапии.

В 2001 г. американский ученый Майкл Браунли в статье, опубликованной в журнале *Nature*, обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН. Он выделил конкретные механизмы нарушения метаболизма глюкозы, возникающие в первую очередь из-за действия свободного радикала супероксида на структуры митохондрий, которые приводят к поражению нервных волокон и сосудов микроциркуляторной системы. В 2003 г. коллектив германских и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих теорию М. Браунли, которая приняла окончательную стройную форму. Была показана возможность дополнительного влияния на метаболические нарушения при ДПН через активацию фермента транскетолаза с помощью тиамина. В 2005 г. М. Браунли обобщил результаты экспериментальных и клинических исследований патогенеза поздних осложнений СД в Бентингской лекции.

Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах при ДПН ведущую роль играет не обусловленная гипергликемией активация полиолового пути обмена глюкозы, а блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности Г-6-Ф и глицеральдегид-3-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого количества AGEs (Advanced Glycated end products), что приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и функции структур нервных клеток, например, аксоплазматического тока. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов — супероксидом. Именно оксидативный стресс, причиной

развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (снижение содержания антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы в цитоплазме клеток. Эту теорию подтверждают факты зависимости сроков развития ДПН у больных СД от полиморфизма определенных генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазой и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД.

Классификация. Предложено много различных классификаций диабетических нейропатий, которые строятся на клинических и анатомических принципах. Общепринятой является классификация Р.К. Thomas, в которую включены генерализованные поражения нервов (полинейропатии), мононейропатии и множественные мононейропатии, а также коморбидная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (табл. 5.20).

Таблица 5.20

Классификация диабетической нейропатии

Быстрообратимая нейропатия: • гипергликемическая нейропатия
Генерализованные симметричные полинейропатии: • сенсомоторная полинейропатия (хроническая) • острая сенсорная болевая полинейропатия • автономная нейропатия
Мононейропатии и множественные мононейропатии: • краниальные нейропатии • тораколумбальная радикулонейропатия • локальные нейропатии конечностей • проксимальная двигательная нейропатия (амиотрофия)
Присоединившаяся хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Гипогликемическая нейропатия

Стадии ДПН. Согласно классификации, предложенной Р.Дж. Дуск, выделяют состояния с отсутствием нейропатии — N0; субклиническую фазу ДПН, при которой нет позитивной и выраженной негативной невропатической

симптоматики, однако при обследовании (ЭМГ, количественное сенсорное и автономное тестирование) выявляется нарушение функции соматических или автономных нервов — N1, причем стадия N1 устанавливается также в тех случаях, когда имеется какой-либо один симптом, указывающий на неблагополучие периферических нервов (снижение ахилловых рефлексов или снижение чувствительности одной сенсорной модальности). При наличии типичных жалоб больных (боль, жжение, онемение, парестезии) и/или выраженного сенсорного неврологического дефицита определяют стадию симптомной ДПН — N2a, а при выявлении в клинике симптомов вовлечения двигательных волокон (больной не может стоять или ходить на пятках) — стадию N2b. Если поражение периферических нервов привело к нарушению социальной и трудовой дезадаптации больных (выраженный болевой синдром, диабетическая стопа, тяжелая ортостатическая гипотония), речь идет о стадии N3.

Клиническая картина. Быстрообратимая гипергликемическая нейропатия. У больных при дебюте или декомпенсации СД могут возникать различные сенсорные феномены обычно в дистальных отделах ног, чаще всего в икроножных мышцах — ноющие, ломящие, жгучие боли, ощущение зуда. Компенсация СД приводит к полному исчезновению сенсорных ощущений, и нет оснований считать, что эта нейропатия является предвестником быстрого развития хронической сенсомоторной полинейропатии. Частота встречаемости гипергликемической нейропатии точно неизвестна, так как сенсорные феномены быстро исчезают, и больные забывают о коротком эпизоде болей.

Генерализованные симметричные нейропатии. Именно эти формы диабетической нейропатии вызывают наибольшие медико-социальные и медико-экономические проблемы в неврологии и эндокринологии из-за частоты встречаемости, тяжести течения, нарушения качества жизни, снижения трудоспособности и ухудшения прогноза в отношении длительности жизни.

Симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия (ДПН) — самая распростра-

ненная форма диабетической нейропатии. ДПН выявляется почти у 50% больных СД 1-го и 2-го типов. Обычно развивается постепенно, чаще всего возникает после 9–15 лет течения СД. Позитивная невропатическая симптоматика (субъективные ощущения) при ДПН включает стреляющие, ноющие боли, жжение, парестезии («покалывание иголками», «ползание мурашек»), онемение. Многие больные отмечают судороги (кramпи) в икроножных мышцах, которые возникают ночью в состоянии покоя или при нагрузках. ДПН начинается с поражения дистальных отделов ног и затем распространяется проксимально. Тонкие сенсорные волокна страдают в первую очередь, и чувствительные нарушения всегда доминируют в клинической картине. В неврологическом статусе негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит) характеризуется снижением поверхностной чувствительности (болевая, температурная), глубокой чувствительности (вибрационная) и ахилловых рефлексов. Двигательные нарушения — слабость и атрофии мышц стоп и голени наблюдаются на более поздних стадиях заболевания.

Острая сенсорная болевая нейропатия — редкая форма диабетической нейропатии, которая возникает менее чем у 1% больных СД. Развивается достаточно быстро, в течение нескольких дней, типичны выраженные спонтанные сенсорные симптомы — стреляющие («как удар электрическим током») и жгучие боли, иногда присоединяются ноющие боли, парестезии, зуд, ощущение стягивания. Боль, как правило, носит высокую интенсивность, нарушая сон, так как усиливается в ночное время. Локализация болей — дистальные отделы ног (пальцы, стопы, голени), но иногда боль отмечается и в бедрах, а также в дистальных отделах рук. Кроме спонтанных болей характерна стимулозависимая болевая симптоматика — гипералгезия (восприятие укола тупой иглой как выражено болевого), аллодиния (возникновение, как правило, жгучей боли при неболевом стимуле — прикосновение к коже кисточкой или ваткой). Неврологический дефицит нехарактерен, за исключением случаев развития острой болевой нейропатии на фоне уже имеющейся

ДПН. Можно выделить две формы острой сенсорной болевой нейропатии — форма Элленберга и форма, возникающая на фоне нормализации углеводного обмена. Для формы Элленберга (диабетическая кахексия), которая может развиваться при СД 1 и 2, кроме спонтанных болей, типичны значительное похудение — более 25% массы тела, и выраженная депрессия. Своеобразная острая болевая нейропатия возникает у больных СД 1 в период установления диагноза и начала лечения инсулином с нормализацией углеводного обмена. При установлении диагноза, в период высокой гипергликемии и кетоацидоза, болевого синдрома у больных не имеется. После начала лечения инсулином возникает острый болевой синдром, имеющий все характеристики, типичные для синдрома Элленберга. Крайне редко аналогичная форма болевой нейропатии возникает на фоне нормализации углеводного обмена после начала приема ПСП или инсулинотерапии у больных СД 2.

Автономная полинейропатия — очень частая форма диабетической нейропатии у больных СД 1, входящая составной частью в ДПН. При СД 2 симптоматика поражения автономных нервных волокон возникает реже, чем клиника соматической нейропатии. Клинические проявления автономной полинейропатии многообразны и определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы. Для автономной полинейропатии типичны ортостатическая гипотония, нарушения потоотделения, функции сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, мочевой и половой систем.

Нарушения зрачковых реакций проявляются уменьшенным диаметром зрачка при адаптации к темноте на ранних стадиях и отсутствием или очень медленным и неполным расширением зрачка, как при симптоме Аргайла Робертсона, в дальнейшем. Клинически эти нарушения чаще всего проявляются затруднением вождения автомашины в ночное время.

Нарушение потоотделения связано с гибелью тонких симпатических нервных волокон, иннервирующих потовые железы, что возникает уже на ранних сроках течения СД. Кли-

нически проявляется сухостью кожи на стопах и ладонях, гиперкератозом, появлением омпозелостей, кожных трещин, что является основой для диабетических язв стоп. Своеобразный феномен постпрандиального потоотделения может проявляться обильным потением верхней части тела (волосистая часть головы, лицо, шея, грудь), возникающим после приема пищи у больных с отсутствием потоотделения на ногах. Это часто рассматривается как проявление гипогликемии, но исследование уровня глюкозы в капиллярной крови гипогликемию не подтверждает.

Нарушения регуляции артериального давления автономной нервной системой наиболее часто проявляются ортостатической артериальной гипотонией — снижением АД более чем на 20 мм рт. ст. после вставания из положения лежа. Клинически ортостатическая артериальная гипотония проявляется головокружением, «потемнением в глазах» — липотимическим состоянием, а в тяжелых случаях приводит к обмороку (синкопе) — потере сознания, связанному с крайне низким АД. Иногда больные не могут встать с кровати из-за потерь сознания. Ортостатическая артериальная гипотония может имитировать гипогликемию, особенно если она развивается после назначения инсулина. Еще одним вариантом автономной нейропатии является инверсия суточного ритма АД, когда в ночное время АД существенно выше, чем в дневные часы.

Нарушение иннервации сердца на ранних стадиях проявляется стабильной тахикардией в состоянии покоя. В дальнейшем снижается вариабельность сердечного ритма, известен феномен «денервированного сердца», когда никакие физические нагрузки или фармакологические воздействия не способны существенно изменить частоту сердечных сокращений и R-R-интервалограмму. Наличие нарушения автономной иннервации сердечной деятельности на 50% ухудшает прогноз в отношении продолжительности жизни больных СД.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта клинически проявляются относительно редко, однако при специальных методах обследования выявляются у большинства больных. Нарушения моторики

пищевода не имеет выраженного клинического проявления и только изредка у больных СД отмечается изжога, дисфагия и за грудиной дискомфорт.

Нарушения моторики желудка клинически проявляются тошнотой, рвотой, анорексией, чувством раннего насыщения и переполнения желудка, болями в животе и нередко снижением массы тела. В некоторых случаях больным ошибочно устанавливают диагноз «синдром Золлингера—Эллисона», однако при этом заболевании кислотность желудочного сока снижена, тогда как при диабетическом поражении повышена. Гипергликемия сама по себе может приводить к нарушению моторики желудка, поэтому объективно проверять моторику желудка с помощью изотопного исследования или электрогастрографии можно только после компенсации СД.

Поражение автономной иннервации тонкого кишечника проявляется нарушением его сократительной способности, возникает задержка содержимого кишечника, провоцирующая рост микрофлоры. Нарушение функции α_2 -адренорецепторов приводит к дефекту абсорбции жидкости и электролитов из кишечника, что в сочетании с мальабсорбцией солей желчных кислот и недостаточностью секреции панкреатических ферментов, которая также регулируется автономными волокнами, приводит к диабетической диарее. Клинически диабетическая диарея проявляется внезапными приступами жидкого стула, регулярно повторяющимися и, как правило, не сопровождающимися болями (тенезмами). Продолжительность приступов диареи может составлять от нескольких часов до нескольких дней, причем приступы зачастую учащаются после еды и в ночное время.

Нарушение автономной иннервации толстой кишки приводит к ее атонии с развитием запоров. При сочетанном поражении автономной иннервации тонкого и толстого кишечника часто наблюдается смена приступов диареи длительными запорами. Нарушение автономной иннервации анального сфинктера может проявляться потерей способности задерживать каловые массы, что приводит к недержанию кала, особенно в ночное время. Из-за наруше-

ний перианальной чувствительности больные могут не чувствовать, что они испачканы фекалиями.

Нарушения функции мочевого пузыря типичны для больных СД, причем в первую очередь нарушается ощущение наполнения мочевого пузыря, что приводит к увеличению интервалов между мочеиспусканиями. В дальнейшем нарушается сократительная способность мочевого пузыря с его атонией, появляется задержка мочи и может быть недержание мочи, особенно по типу парадоксальной ишурии. Нарушение симпатической иннервации внутреннего сфинктера мочевого пузыря может приводить к ретроградной эякуляции, когда при семяизвержении сперма попадает в мочевой пузырь, что в редких случаях может проявляться бесплодием.

Эректильная дисфункция при СД связана в основном с недостаточной или отсутствующей эрекцией и развивается из-за нарушения парасимпатической иннервации кавернозных тел. У женщин нарушение автономной иннервации половых органов может приводить к выраженной сухости влагалища и связанному с этим дискомфорту при половом акте.

Диабетические мононейропатии и множественные мононейропатии. Поражение одного нерва (мононейропатия) или одновременно нескольких отдельных нервов (множественная мононейропатия) наблюдается менее чем у 1% больных СД 1-го и 2-го типов, причем наиболее типичны компрессионные (тоннельные) нейропатии. В основе мононейропатий лежит исходно дефектное состояние нервов при СД, обусловленное нарушением обмена веществ и кровоснабжения. В такой ситуации даже небольшая ишемия или механическая травматизация приводит к выраженному длительному нарушению функции нерва.

Краниальные мононейропатии. Частота черепных нейропатий составляет 0,05%. Возможно поражение любого черепного нерва, но типичным является вовлечение лицевого, отводящего и глазодвигательного нервов. При поражении нервов, иннервирующих экстраокулярные мышцы, заболевание часто начинается с появления болей в области орбиты, затем

через 2–5 дней развивается типичная клиническая картина ограничения подвижности глазного яблока с двоением. Восстановление при краниальных нейропатиях, как правило, благоприятное, не хуже, чем у больных с краниальными нейропатиями без СД.

Тораколумбальная радикулонейропатия. Это достаточно редкая форма диабетической нейропатии развивается, как правило, у менее 0,1% больных СД 2 пожилого возраста. Характеризуется ноющими, стреляющими и реже жгучими болями в области грудной клетки или живота с одной стороны, хотя могут быть и опоясывающие боли. В зоне болей обычно выявляется гипералгезия. Часто отмечается похудение больных на фоне болевого синдрома. Изредка на фоне болей развивается слабость мышц передней брюшной стенки. Боли усиливаются в ночное время, связь с движениями в позвоночнике не прослеживается, а при рентгенологическом и КТ-исследованиях не выявляется вертеброгенной причины формирования болевого синдрома. Заболевание протекает с постепенным улучшением в течение полугода.

Локальные нейропатии конечностей. Все периферические нервы на том или ином участке проходят в анатомически узких каналах (тоннелях), образованных костями, связками, мышцами, где легко подвергаются компрессии с формированием локального повреждения нерва, поэтому другое название таких нейропатий — тоннельные нейропатии. Локальная компрессия нервов может быть результатом самых разнообразных причин, поэтому клинику периферических компрессионных нейропатий относят к синдромам, а не к отдельной болезни. Изменение функционального состояния нерва при СД часто приводит к тому, что даже непродолжительная ишемия или сдавление нерва, например при физической нагрузке, приводят к появлению клиники тоннельного синдрома. Частота тоннельных нейропатий составляет около 6% в популяции больных СД для самого распространенного варианта — *карпального синдрома* (синдрома запястного канала). Карпальный синдром, обычно двухсторонний, возникает в результате компрессии срединного нерва под поперечной связкой запястья и прояв-

ляется болевыми парестезиями, реже ноющими и стреляющими болями, онемением в области I–III пальцев. В некоторых случаях сенсорные ощущения могут распространяться на предплечье и даже плечо. На кисти выявляется снижение поверхностной чувствительности в зоне иннервации срединного нерва. Типично усиление неприятных сенсорных ощущений в ночное время и при физической нагрузке на кисть с ее длительным сгибанием или разгибанием. При поколачивании, например неврологическим молоточком, по области карпального канала возникают парестезии в зоне I–III пальцев на кисти — симптом Тинеля. На поздних стадиях длительно текущего карпального синдрома может появляться слабость и атрофии мышц возвышения большого пальца.

Вторым по частоте встречаемости у больных СД является *кубитальный синдром* — тоннельная нейропатия *n. ulnaris* в области локтевой борозды. Типичны неприятные сенсорные ощущения (парестезии, боль, онемение) в области IV и V пальцев, иногда на предплечье по медиальной поверхности, усиливающиеся ночью и при нагрузке на локтевой сустав, нарушение поверхностной чувствительности в зоне иннервации локтевого нерва, иногда двигательные нарушения (слабость, атрофии). Симптом Тинеля выявляется при поколачивании по локтевой борозде или медиальному надмышелку.

Реже встречаются *тоннельная нейропатия лучевого нерва* в области спирального канала (0,05%), нейропатия малоберцового нерва — *фибулярный синдром* (0,6%) и синдром сдавления наружного кожного нерва бедра под паховой связкой — *болезнь Рота* (0,2%).

Развитие одновременно или последовательно нескольких мононейропатий приводит к формированию *синдрома множественных мононейропатий*, что характерно для заболеваний соединительной ткани, которые в этой ситуации необходимо исключить.

Проксимальная моторная нейропатия (диабетическая амиотрофия) формируется у больных СД 2 в возрасте 50–70 лет, начинаясь с выраженного болевого синдрома в области одного бедра, с последующим развитием слабости и атрофий мышц бедра, с вовлечением через не-

которое время с такой же последовательностью симптомов другого бедра. Вовлечение плечевого пояса отмечается крайне редко. Течение болезни может быть очень тяжелым с невозможностью больного самостоятельно ходить, однако прогноз благоприятный, так как у подавляющего большинства больных в течение 6–12 мес. происходит восстановление нарушенных функций. Причиной развития диабетической амиотрофии считают ишемию поясничного сплетения.

Присоединившаяся хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП). ХВДП развивается значительно чаще у больных СД, причем ее диагностика в такой ситуации часто бывает несвоевременной, так как состояние расценивают как ДПН. Насторожить врача должно острое развитие полинейропатии, быстрое формирование двигательных нарушений и часто преобладание нарушений глубокой чувствительности (вибрационная, суставно-мышечное чувство) над изменениями поверхностной чувствительности. В спинномозговой жидкости обнаруживается во многих случаях высокое содержание белка, а при ЭМГ может выявляться более значительное, чем при ДПН, снижение скорости проведения возбуждения по двигательным нервам. Возможной причиной развития дизиммунной нейропатии у больных СД может служить иммунный ответ на развитие дегенерации и деструкции структур периферических нервов, связанной с диабетической полинейропатией.

Гипогликемическая нейропатия. Тяжелые и длительные гипогликемии, развивающиеся у больных СД в результате неадекватной инсулинотерапии, могут вызывать диффузное поражение периферических нервов, клинически близкое дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полинейропатии. Кроме того, после тяжелых гипогликемий могут формироваться преимущественно моторные полинейропатии, что затрудняет диагностику, так как возникает необходимо исключить острую демиелинизирующую полинейропатию (синдром Гийена–Барре) или ХВДП.

Дистальная симметричная сенсомоторная диабетическая полинейропатия. Хроническая сенсомоторная полинейропатия наибо-

лее часто встречается в клинической практике невролога и эндокринолога, развивается медленно, имеет субклиническую фазу и при СД 2 может быть манифестным его проявлением. Многие больные при наличии даже достаточно выраженного поражения периферических нервов не предъявляют жалоб, и полинейропатия может выявляться только при неврологическом осмотре. ДПН относится к так называемым зависящим от длины нервов нейропатиям, поэтому ее фенотип достаточно типичен: позитивная и негативная невропатическая симптоматика всегда преобладает в ногах, в дистальных отделах (пальцы, стопы, голени), а из-за поражения в первую очередь тонких волокон чувствительные нарушения всегда доминируют над двигательными. Диффузное и генерализованное поражение периферических нервов проявляется одновременным страданием соматических (двигательных и чувствительных) и автономных нервных волокон.

Диагноз ДПН может быть поставлен только больным с установленным на основании международных критериев СД 1 или СД 2. Среднее время развития ДПН — около 9 лет, поэтому ранее развитие полинейропатии должно заставлять исключать у больных другую природу формирования патологии периферических нервов. Приблизительно у 10% больных СД выявляются полинейропатии недиабетической этиологии. Диагностика ДПН основывается на выявлении типичной позитивной невропатической симптоматики: боль, жжение, онемение, парестезии, а также позитивной невропатической симптоматики: снижение чувствительности различных модальностей (в первую очередь болевой, температурной и вибрационной), снижение или отсутствие сухожильных рефлексов на ногах (в первую очередь ахилловых). Дополнительными могут быть симптомы поражения периферических симпатических волокон на стопах: сухость кожи, ороговелости, изменение температуры (повышение) и цвета кожи (покраснение). Для объективного подтверждения поражения соматических нервных волокон применяется ЭМГ, которая выявляет снижение скорости проведения возбуждения по двигательным (малоберцовый и большеберцовый)

и чувствительным (икроножный) нервам ног, снижение амплитуды моторного и сенсорного ответов, увеличение резидуальной латенции. Для выявления поражения автономных волокон используется изучение вариабельности сердечного ритма по $R-R$ -интервалам в покое, при глубоком дыхании, при ортостатической пробе, также применяется исследование спектра мощности высоких и низких частот ЭКГ при точном мониторинговании. В целях выявления поражения автономных нервов конечностей применяется исследование кожных вызванных симпатических ответов. При ДПН может быть отсутствие ответов или значительное удлинение латенции. В последние годы самым ранним методом выявления патологии периферических нервов у больных СД считается конфокальная микроскопия тонких нервов роговицы и биопсия кожи стопы с исследованием состояния тонких эпидермальных волокон.

Лечение ДПН базируется на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы ее формирования, симптоматическом лечении, например применении противоболевых препаратов (антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, опиоиды), профилактике поздних осложнений и исключении, по возможности, факторов риска их развития. Патогенетическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД, подчеркивающими взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов, что неоднократно рассматривалась в литературе. В этой связи обсуждаются возможности применения:

- 1) блокаторов альдозоредуктазы в целях уменьшения утилизации глюкозы по полиоловому пути;
- 2) препаратов γ -линоленовой кислоты для нормализации обмена эссенциальных жирных кислот и синтеза простагландинов;
- 3) сосудорасширяющих препаратов и аналогов простагландинов, способствующих уменьшению гипоксии и увеличению эндоневрального кровотока;
- 4) ингибиторов протеинкиназы С для улучшения эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки;

- 5) факторов роста нервов;
- 6) ингибиторов образования и накопления конечных продуктов избыточного гликирования AGEs;
- 7) антиоксидантов;
- 8) тиамин.

В настоящее время основными препаратами, доказавшими свою эффективность при ДПН, являются антиоксиданты, актовегин и тиамин.

Антиоксидантные препараты уменьшают выраженность оксидативного стресса, снижая содержание свободных радикалов в плазме и цитоплазме клеток, улучшают реологические свойства крови и нормализуют эндотелийзависимые реакции сосудистой стенки. Основным антиоксидантным препаратом, используемым для лечения ДПН в мире, является α -липовая кислота (АЛК).

Альфа-липовая (тиоктовая) кислота — мощный естественный жирорастворимый антиоксидант. Ее способность действовать в качестве ловушки свободных радикалов многократно подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что введение АЛК приводит к улучшению эндоневрально-

го кровотока, снижению содержания фактора агрегации тромбоцитов, увеличению содержания оксида азота и активации синтеза белков теплового шока, повышению синтеза фактора роста нервов. АЛК улучшает как сосудистое обеспечение нервных волокон, так и их метаболизм. Эффективность АЛК при ДПН была показана в целом ряде клинических исследований, проведенных в рамках доказательной медицины (табл. 5.21).

Наибольшее влияние на применение АЛК для лечения ДПН оказало исследование ALADIN, так как в нем впервые был показан дозозависимый эффект тиоктовой кислоты при ДПН. Стало ясно, что небольшие дозы АЛК, которые использовались в исследованиях до этого (от 50 до 300 мг), неспособны привести к уменьшению симптомов ДПН, и назначать дозу препарата менее 600 мг нецелесообразно. Другой важный факт заключался в том, что дозы 600 и 1200 мг препарата при внутривенном введении оказывают аналогичный эффект. В этой связи понятно, что не следует увеличивать дозу внутривенного введения АЛК сверх 600 мг.

Таблица 5.21

Рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования α -липовой кислоты

Исследование	Число больных	Метод введения и доза, мг	Длительность	Результат	Безопасность
ALADIN	382	В/в, 100/600/1200/ плацебо	3 нед.	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	Таблетки, 600/1200/плацебо	2 года	ЭМГ+	Хорошая
ALADIN III	508	В/в 600, таблетки 1200/плацебо	3 нед. в/в, 6 мес. таблетки	TSS+, NPAL+, NIS, NIS _{LL} +	Хорошая
DEKAN	73	Таблетки 800/плацебо	4 мес.	HRV+, QT+	Хорошая
ORPIL	24	Таблетки 600/1200/1800/плацебо	3 нед.	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
SYDNEY I	120	В/в 600 мг	3 нед.	TSS+, NIS _{LL} +	Хорошая
SYDNEY 2	181	Таблетки, 600/1200/1800 мг, плацебо	4 нед.	TSS+	Хорошая
NATHAN II	241	В/в 600	3 нед.	TSS+, NIS _{LL} +	Хорошая

Примечание. «+» — улучшение, TSS — общая шкала невропатических симптомов, NDS — шкала невропатических нарушений, HPAL — Гамбургская шкала боли, NIS — шкала неврологического дефицита, NIS_{LL} — шкала неврологического дефицита для ног, HRV — вариабельность сердечного ритма по R-R-интервалам, QT — вариабельность сердечного ритма по интервалу QT, ЭМГ — электромиография.

Подводя итог всем исследованиям эффективности АЛК при ДПН, можно отметить, что улучшение, которое наблюдалось у больных с ДПН при назначении АЛК, касалось позитивной невропатической симптоматики (ощущение боли, жжения, онемения и парестезий), негативной невропатической симптоматики (неврологического дефицита — снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц ног) и данных электрофизиологических исследований (электромиография, количественное сенсорное и автономное тестирование, вариабельность сердечного ритма). Это заключение подтверждено при проведении метаанализа четырех исследований эффективности АЛК при ДПН, в которых тиоктовая кислота вводилась внутривенно капельно в дозе 600 мг в течение 3 нед. (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I и NATHAN II), что позволило сравнить группу из 716 больных ДПН, получавших АЛК, и группу из 542 больных ДПН, получавших плацебо. Снижение TSS более чем на 50% отмечено у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,7% больных в группе плацебо ($p < 0,05$).

АЛК может вводиться внутривенно капельно в дозе 600 мг в течение 15 дней или назначаться в виде таблеток в дозе 600 мг ежедневно утром до еды в течение 2 мес. В России в настоящее время зарегистрировано несколько препаратов АЛК: тиогама, берлитион, тиоктацид, эспалипон, тиолепта, а в Германии препаратов АЛК, выпускаемых под различными названиями, более 10.

В последние годы в России появились отечественные препараты АЛК, одним из которых является Тиолепта. Эффективность и безопасность лечения Тиолептой дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полиневропатии показана в исследовании ЭТИКА. Согласно результатам исследования, Тиолепта достоверно уменьшает позитивную невропатическую симптоматику и частично редуцирует негативную невропатическую симптоматику. После прекращения приема препарата его эффект в отношении жалоб больных и неврологического дефицита сохраняется на срок не менее 3 мес. Следует отметить, что сравнительной

оценки клинического эффекта различных препаратов АЛК не проводилось.

Таблетированные формы АЛК также показали свою высокую эффективность при лечении ДПН у больных СД 1 и СД 2. В исследовании ORPIL оценивали эффективность приема таблеток АЛК в дозе 600, 1200 и 1800 мг по сравнению с плацебо и показали, что у больных ДПН, получавших АЛК в дозе 1800 мг, в достоверно большей степени уменьшались баллы по шкале TSS ($p < 0,05$). В исследовании DEKAN в течение 4 мес. больные с ДПН получали таблетки АЛК в дозе 800 мг/сут или плацебо. Выявлено достоверное улучшение вариабельности сердечного ритма в группе больных ДПН, получавших АЛК, по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Исследование SYDNEY 2, проведенное российскими и израильскими врачами, оценивало эффективность при ДПН приема различных доз АЛК в таблетках: 600, 1200 и 1800 мг. Показано, что оптимальной является доза в 600 мг, что противоречит данным исследования ORPIL, и требует дальнейших изысканий. Интересно, что попытка использовать таблетки АЛК в дозе 600 мг с приемом в течение 4 лет, предпринятая в исследовании NATHAN I, для замедления прогрессирования ДПН, не продемонстрировала их высокую эффективность.

Важным достоинством АЛК является низкая частота побочных эффектов. Так, во всех контролируемых исследованиях отмечалось, что частота нежелательных эффектов в группах больных, получавших АЛК и плацебо, статистически не отличалась. Определенными ограничениями для внутривенного введения АЛК является возраст больных — не старше 75 лет, наличие свежих геморрагий на глазном дне и наличие в настоящее время или в анамнезе нарушений сердечного ритма.

Можно сделать заключение, что у больных с ДПН, видимо, целесообразно начинать лечение с внутривенного введения АЛК с последующим переходом на прием ее таблетированной формы.

Еще одной возможностью влиять на патогенетические механизмы формирования ДПН обладает воздействие на активность фермента

транскетолаза. Этот фермент способен уменьшать патологическое накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, вызывающих нарушение микроциркуляции, функционального и структурного дефекта нервных волокон. Активность фермента прямо зависит от концентрации тиамин. Нужно отметить, что витамины группы В традиционно используются для лечения различных нейропатий, что базируется на клинических знаниях о том, что нехватка витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин) приводит к развитию периферических нейропатий. Известно, что тиамин оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также обеспечивает энергией аксоплазматический транспорт. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в нервах, кобаламин влияет на мембранные липиды. В 2001 г. подтверждено действие тиамина на образование AGEs в периферических нервах у крыс со стрептозотоциновым диабетом. В 2003 г. гипотеза о возможности тиамина уменьшать выраженность метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, получила доказательство в экспериментальном исследовании, показавшем способность тиамина активировать транскетолазу и предотвращать сосудистое поражение сетчатки при СД. В этом исследовании было получено несколько фактов, крайне важных для понимания механизмов, определяющих эффективность лечения тиамином поздних осложнений СД. Показано, что основной эффект тиамина связан с активацией транскетолазы, а не с антиоксидантным действием. В настоящее время можно считать доказанным действие тиамина на основные метаболические нарушения, приводящие к развитию поздних осложнений СД.

Введение в/м водорастворимого тиамина (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин 100 мг, цианкобаламин 1000 мкг) в виде препарата Мильгамма используется на начальном этапе лечения ДПН, когда желательна быстро достичь эффекта, оказывая патогенетическое (тиамин) и дополнительное неспецифическое положительное действие (пиридоксин, цианкобаламин) на

функциональное состояние периферических нервов. Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать таблетированные формы тиамина. Ограничением для применения водорастворимой формы тиамина внутрь является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором в основном и абсорбируется. Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамина. Такие формы были синтезированы в Японии в середине прошлого века, и вся группа жирорастворимых тиаминов была названа аллйтиаминами. Среди всей группы жирорастворимых тиаминов (ацетиамин, бенфотиамин, фурсултиамин) наибольшую биодоступность и способность проникать в периферический нерв имеет бенфотиамин.

Сравнительные исследования биодоступности бенфотиамина и водорастворимых тиаминов показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме. Бенфотиамин оказывает влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение тиамина дифосфат. В 1989 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование активности бенфотиамина в комбинации с витаминами В₁ и В₁₂ при ДПН у 20 больных СД. Лечение в течение 3 нед. привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению болей и парестезий и улучшению вибрационной чувствительности. В другом исследовании аналогичные данные были получены у 40 больных СД с ДПН. Отмечено, что у пациентов, получавших комбинацию витаминов группы В, достоверно увеличивалась скорость проведения возбуждения по малоберцовому нерву, причем этот эффект сохранялся при обследовании через 9 мес. В настоящее время наиболее широко бенфотиамин используется для лечения ДПН в виде препарата Мильгамма композитум (старое название Мильгамма 100), одно драже которого содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Выбор лекарственной формы тиа-

мина определяется несколькими факторами. Желание получить быстрое увеличение концентрации тиамин в плазме крови и клетках можно реализовать, начиная лечение с парентерального введения в виде курса из 10 инъекций адекватных доз водорастворимых форм всего комплекса витаминов группы В (препарат Мильгамма в 2 мл содержит 100 мг тиамин и пиридоксин и 1000 мг цианкобаламина). Необходимости дальнейшего применения цианкобаламина в этом случае нет, так как после 10 инъекций его запасы в печени, где он депонируется, обеспечат организм на несколько лет. Следующим этапом является переход на прием таблетированной формы — Мильгамма композитум. Пероральную терапию следует проводить длительно, поэтому необходимо заменить водорастворимую форму тиамин на жирорастворимую, так как она более эффективна. До 2 мес. можно использовать прием Мильгамма композитум в дозе 2–3 драже в день. Дольше принимать препарат не следует, так как длительный прием пиридоксин может вызвать ухудшение состояния периферических нервов. Повторные курсы лечения Мильгаммой композитум можно использовать через 6–9 мес. Побочных эффектов, кроме возможной аллергии на препарат, Мильгамма композитум не имеет. Дополнительным доводом в пользу назначения Мильгаммы композитум больным СД, имеющим поздние осложнения (нейропатия, нефропатия, ретинопатия), являются результаты нескольких исследований, показавших при приеме Мильгаммы композитум улучшение состояния не только периферических нервов, но также почечной ткани и сетчатки. Таким образом, назначение Мильгаммы композитум позволяет проводить лечение и профилактику всех поздних осложнений сахарного диабета.

Одновременное использование для лечения ДПН антиоксидантов (α -липоевая кислота) и тиамин представляется не только возможным, но и необходимым, так как препараты действуют на различные звенья патогенеза ДПН. К сожалению, исследований в рамках доказательной медицины о преимуществах одновременного приема антиоксидантов и тиамин до настоящего времени нет, хотя несколько пи-

лотных работ показали целесообразность такой комбинации препаратов.

В последние годы получены данные об эффективности лечения ДПН актовегином — депротенинизированным гемоллизатом крови телят. Дело в том, что актовегин обладает антиоксидантными свойствами, а также способностью улучшать утилизацию кислорода и глюкозы в клетки, что крайне необходимо при СД, когда в тканях формируется энергетическая недостаточность, связанная как с феноменом псевдогипоксии, так и с истинной гипоксией. Актовегин является современным препаратом антигипоксанта действия, улучшающим гемодинамику и энергопродукцию клеток. Проведено несколько исследований, которые показали, что актовегин, вводимый внутривенно капельно в дозе 400–800 мг, уменьшал клинические проявления ДПН (негативная и позитивная невропатическая симптоматика) и функциональное состояние периферических нервов по данным ЭМГ. В 2009 г. опубликованы результаты большого (более 500 больных) многоцентрового исследования эффективности актовегина, проведенного по правилам надлежащей клинической практики. Больные получали в течение 4 нед. ежедневные инфузии 2,0 г актовегина, а затем принимали таблетки актовегина по 600 мг 3 раза в день. На фоне лечения в группе больных, получавших лечение актовегином, по сравнению с группой больных, получавших плацебо, отмечено достоверное уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики, снижение порога вибрационной чувствительности и улучшение качества жизни.

Лечение болевого синдрома при ДПН. У больных сахарным диабетом возможно развитие разнообразных форм болевой диабетической нейропатии, которые отличаются локализацией болей, остротой возникновения и характером болей, хотя во всех случаях боль является невропатической (табл. 5.22). Классическим вариантом периферической невропатической боли является болевой синдром при диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что невропатическая боль возникает при диа-

Таблица 5.22

Клинические формы болевых диабетических нейропатий

Форма нейропатии	Локализация боли	Тип болей	Тип СД
Острая болевая полинейропатия Элленберга	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучий, реже стреляющий, аллодиния	1 и 2
Острая болевая нейропатия тонких волокон, связанная с нормализацией углеводного обмена	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучий, реже стреляющий, аллодиния	1 и 2
Диабетическая амиотрофия (проксимальная диабетическая нейропатия)	Бедра, обычно асимметрично, с последующим вовлечением другой стороны	Стреляющие, реже жгучие, редко аллодиния	2
Торакоабдоминальная радикулопатия	Грудная клетка, живот, асимметрично или опоясывающие	Стреляющие, реже жгучие, очень редко аллодиния	2
Тоннельные мононейропатии рук (карпальный синдром)	Кисти, симметрично	Ноющие, стреляющие, очень редко жгучие с аллодинией	1 и 2
Хронический болевой синдром при ДПН	Ноги, дистальные отделы, симметрично	Жгучие и стреляющие, аллодиния	1 и 2

бетической полинейропатии чаще, чем при всех вместе взятых полинейропатиях другой этиологии. По данным российского исследования ЕРИС, невропатические боли при диабетической полинейропатии по распространенности уступают только болям в спине.

Невропатическая боль отмечается у 11–24% больных с ДПН, что зависит от длительности сахарного диабета и полинейропатии, а также типа диабета. Уже при первом описании больного с ДПН в 1798 г. английский врач J. Rollo выделил как основные симптомы боль и парестезии. Клинические проявления, частота, выраженность и продолжительность болевого синдрома при ДПН крайне разнообразны, объединяет их общий признак — невропатический характер боли. Среди пациентов страдающих СД, хроническая боль встречается в 25% случаев, тогда как в популяции распространенность хронических болевых синдромов составляет около 15%, причем разница формируется в большей степени за счет невропатической боли.

Невропатическая боль при ДПН представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулонезависимой) и вызванной (стимулозависимой) болью. Спонтанная боль может беспокоить постоянно (жгучая боль) или возникать пароксизмально с длительнос-

тью болей от секунд до часов (стреляющая боль). Спонтанная боль обусловлена эктопической активностью ноцицептивных С-волокон в результате появления на них в условиях патологии большого числа натриевых каналов и изменением возбудимости болевых рецепторов, приводящим к их активации при низкопороговых стимулах, чего не наблюдается в условиях нормы. Возможно также появление передачи возбуждения с одного волокна на другое — феномен эфаптического возбуждения. Таким образом, усиливается болевая афферентация, приводя в дальнейшем к изменению возбудимости ноцицептивных нейронов ганглия заднего корешка и заднего рога. Процессы нарушения функционального состояния нейронов заднего рога, связанные с механизмами пре- и постсинаптического торможения, деафферентации, а также механизмы центральной сенситизации при поражении периферических нервов подробно описаны в обзорах зарубежных и отечественных авторов. Ноцицептивные сигналы от нейронов заднего рога поступают в зрительный бугор и далее в соматосенсорную кору, где происходит осознание ощущения боли. Нейроны центральных сенсорных структур также могут менять свою возбудимость с формированием феномена сенситизации. Все центральные структуры проведения и перцепции боли име-

ют тесные связи с нисходящими тормозными и активирующими путями. Основные тормозные (антиноцицептивные) влияния связаны с нисходящими путями из околоспинального серого вещества и росто-вентральных отделов продолговатого мозга к заднему рогу. Эти нисходящие тормозные влияния реализуются через норадреналиновую и серотониновую нейротрансмиттерные системы.

В клинической практике диагностика невропатического характера боли часто бывает затруднена. Ощущение боли всегда субъективно, его нельзя точно измерить и не существует абсолютных критериев, позволяющих выделить невропатическую боль. Диагностировать невропатический характер боли можно в случае подтверждения нарушения функции ноцицептивной системы при наличии: 1) спонтанных сенсорных симптомов; 2) результатов клинического осмотра с выявлением симптомов поражения нервной системы: позитивная (стимулозависимая боль) и негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит); 3) данных нейрофизиологических исследований (ЭМГ, количественное сенсорное тестирование, вызванные соматосенсорные потенциалы). При этом выбор методов исследования определяется результатами неврологического осмотра.

Неврологическая симптоматика позволяет определить наличие, степень и локализацию поражения нервной системы. Для диагностики феномена невропатической боли врача в первую очередь интересует состояние сенсорной системы. Понятно, что в зависимости от периферической или центральной локализации патологического процесса большое значение для диагностики имеет исследование общего неврологического статуса, включая двигательную и вегетативную системы, в этом случае к негативной симптоматике будут относиться, например, снижение рефлексов, силы мышц, наличие атрофии мышц, сухость и изменение окраски кожи. При выявлении поражения сенсорной системы для диагностики невропатической боли ориентируются на состояние поверхностной чувствительности, связанной с активацией тонких слабомиелинизированных Аδ- (холодо-

вые стимулы и тупой укол) и тонких немиелинизированных С-волокон (болевые и тепловые стимулы). При этом следует помнить, что невропатическая боль обычно возникает в зоне снижения или отсутствия чувствительности, т.е. зона болей и нарушений чувствительности в этих случаях совпадает.

Лечение невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используются фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, поддерживающей изменение возбудимости ноцицептивных структур спинного и головного мозга, препараты, уменьшающие возбудимость ноцицептивных нейронов, и препараты, усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. В тяжелых случаях используется введение фармакологических препаратов близко к центральным рецепторам (интрадурально). Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь propriоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга и иглорефлексотерапию. Хирургическое лечение в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вживляемых электродов в головной или спинной мозг, освобождение нерва из спаек или его декомпрессию, химическое разрушение или перерезку нерва. В табл. 5.23 представлены европейские рекомендации по лечению невропатической боли, основанные на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований, за период с 1966 г. по 2006 г. Эти рекомендации были разработаны группой экспертов по невропатической боли, возглавляемой французским неврологом N. Attal, и обсуждены на нескольких специализированных симпозиумах. При составлении отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли было уделено особое внимание анализу европейских рекомендаций.

Введение местных анестетиков приводит к уменьшению невропатической боли, особенно в тех случаях, когда ее развитие обусловлено в первую очередь патологическими изменения-

Таблица 5.23

Европейские рекомендации по лечению невропатической боли

Состояния, сопровождающиеся невропатической болью	Методы первой линии терапии	Методы второй и третьей линии терапии
Постгерпетическая невралгия	Прегабалин, габапентин, лидокаин местно	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин, окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые нейропатии	Прегабалин, габапентин, amitриптилин	Ламотриджин, опиоиды, дулоксетин, трамадол
Центральная невропатическая боль	Прегабалин, габапентин, amitриптилин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды

ми периферических нервов. Наиболее широко из всех местных анестетиков применяется лидокаин, обладающий ингибирующим действием на натриевые каналы. При накожном применении (пластырь «Версатис») его всасывание минимально, действие на другие структуры не проявляется и, соответственно, практически нет возможных системных побочных эффектов. Оправданным является такое его использование при невропатической боли, сопровождающейся аллодинией. Длительность уменьшения болей и аллодинии при накожном применении лидокаина составляет от нескольких часов до нескольких дней. Клинический эффект при внутривенном введении лидокаина в виде 5% раствора подтвержден при болевой диабетической полинейропатии. Длительность периода уменьшения или исчезновения боли составляет в этом случае от одной до нескольких недель, что значительно превышает время выведения препарата. Вместе с тем к значительным неудобствам использования внутривенного введения лидокаина для лечения невропатической боли относится необходимость проведения лечения в условиях реанимационного отделения под постоянным мониторингом ЭКГ, так как возможна блокада сердечной деятельности. Обладают несомненным действием на периферические механизмы невропатической боли антиконвульсанты и трициклические антидепрессанты, но основой их противоболевого действия при невропатическом характере боли являются другие механизмы. Нестероидные противовоспалительные препараты, уменьшающие периферические воспалительные процессы, не используются для лечения невропатиче-

ской боли при диабетической полинейропатии в связи с их неэффективностью.

Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 50-х годов прошлого века, в первую очередь amitриптилин, высокоэффективны при невропатической боли. При диабетической болевой полинейропатии более чем в 80% случаев их назначение уменьшает боль или приводит к ее исчезновению. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые каналы, что приводит к повышению активности центральных антиноцицептивных структур. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) не оказывают действия на постсинаптические рецепторы, имеют в связи с этим меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Amitриптилин изучен в многочисленных контролируемых исследованиях при болевой диабетической полинейропатии. Стандартная доза amitриптилина с которой начинают лечение — 25 мг, обычный лечебный диапазон препарата — 75–150 мг. ТЦА ограничены в использовании при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, из-за многочисленных и иногда тяжелых побочных эффектов. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстатель-

ной железы являются противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда. К дополнительным недостаткам amitриптилина можно отнести нелинейность фармакокинетики, т.е. при приеме небольших доз концентрация вещества в плазме может быть больше, чем при приеме больших доз. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, имеющие меньше побочных эффектов. Препараты этой группы дулоксетин и венлафаксин широко используются для лечения невропатической боли при диабетической полинейропатии.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х годов прошлого века, когда была показана эффективность фенитоина (дифенин) при лечении тригеминальной невралгии, а с 1962 г. стал широко использоваться антиконвульсант карбамазепин (финлепсин), препарат близкий по своей структуре к ТЦА. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина является блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов. Эффективными для лечения боли при ДПН зарекомендовали себя препараты нового поколения антиконвульсантов — габапентиноиды (габапентин и прегабалин). Антиконвульсанты последнего поколения обладают более широким спектром действия, что обеспечивает их эффективность при невропатической боли. Габапентиноиды близки по своей структуре к ГАМК, однако показано, что препараты не взаимодействуют с рецепторами к ГАМК. Габапентиноиды блокируют кальциевые каналы мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к уменьшению их возбудимости. За счет того, что габапентиноиды связываются с белком α_2 -дельта, который экспрессируется в кальциевых каналах мембраны нейронов, препараты уменьшают входение кальция в цитоплазму. Это приводит к уменьшению выделения нейротрансмиттеров, в первую очередь возбуждающего медиатора глутамата, что вызывает уменьшение возбудимости нейронов заднего рога. Причем это действие

габапентиноиды оказывают преимущественно на гипервозбужденные нейроны. В связи с тем, что препараты не метаболизируются в печени и выводятся почками в виде неизменной молекулы, они не обладают гепатотоксичностью. Препараты не действуют на почечную ткань и не вызывают патологию почек, поэтому могут быть использованы у больных с почечной патологией, однако дозу в этом случае следует титровать более медленно и принимать по возможности минимальную терапевтическую дозу, обычно в 2 раза меньшую чем у людей без патологии почек. Габапентиноиды не взаимодействуют с другими препаратами и могут быть использованы в различных комбинациях, например с ТЦА.

Эффективность габапентина показана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в случаях невропатической боли у больных диабетической полинейропатией. Побочных эффектов у габапентина немного и тяжесть их незначительная, а длительность не превышает 2–4 нед. даже при продолжении приема препарата. Постепенное титрование дозы препарата значительно уменьшает вероятность развития побочных явлений (сонливость, головокружение). Начинают лечение габапентином с дозы 300 мг на ночь, затем каждый день добавляют дозу в 300 мг, через неделю дозу 900 мг/сут также титруя можно довести до дозы 1800 мг/сут, а максимально возможной дозой является 3600 мг/сут. В России используют много препаратов габапентина: габагамма, конвалис, тебантин, нейронтин. Другим габапентиноидом является прегабалин (торговое название — Лирика). Проведено большое число рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в основном при болевой диабетической полинейропатии и постгерпетической невралгии, которые показали, что препарат эффективен при любой невропатической боли. По механизму действия прегабалин близок к габапентину, что понятно ввиду их структурной близости. Лечение прегабалином начинают с дозы 75–150 мг, затем через неделю, при отсутствии или недостаточном эффекте, дозу можно увеличить до 300 мг, а еще через неделю при необходимости дозу

препарата увеличивают до максимальной — 600 мг. Противоболевой эффект прегабалина подтверждается улучшением у больных показателей сна, настроения и качества жизни. Отменять габапентин и прегабалин следует, медленно уменьшая дозу препаратов.

Для симптоматической терапии ДПН используются также препараты, обладающие способностью активировать процессы реиннервации и нейрональной регенерации. Процессы регенерации и реиннервации постоянно протекают в периферической нервной системе у больных СД, причем показана недостаточная активность этих процессов. Предпринималась попытка активации регенеративных и реиннервационных процессов при ДПН человеческим рекомбинантным фактором роста нерва, которая не увенчалась успехом, — в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективность данного ЛС не отличалась от плацебо. Использование более высоких доз человеческого рекомбинантного фактора роста нерва не проводилось, так как у многих больных на фоне приема ЛС возникал выраженный болевой синдром, что заставляло пациентов отказываться от продолжения лечения.

В настоящее время для активации процессов реиннервации при ДПН применяется препарат *нейромидин* (ипидакрин), который обладает антихолинэстеразной активностью, а также увеличивает выделение ацетилхолина из пресинаптической терминали вследствие блокады калиевых каналов мембраны в центральной и в периферической нервной системе. Проведено сравнительное исследование на 60 больных с ДПН, которое показало, что при использовании нейромидина в дозе 60 мг/сут в течение 6 нед. уменьшается позитивная невропатическая симптоматика и неврологический дефицит. Нейромидин при хорошей переносимости уменьшает сенсорные проявления (парестезии, крампи, стреляющая боль, жжение, онемение) и улучшает функциональное состояние периферических нервов. Полученные результаты показывают, что наряду с патогенетическим лечением ДПН (тиоктовая кислота, актовегин, бенфотиамин)

целесообразно назначать дополнительное симптоматическое лечение нейромидином для активации регенеративных и реиннервационных процессов в периферической нервной системе. Обычно терапию ДПН нейромидином начинают с инъекций 1,5% раствора по 1 мл/сут в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3 раза в день курсом до 2–3 мес.

Известно, что СД приводит к поражению не только периферической, но и центральной нервной системы, что проявляется в первую очередь снижением у больных когнитивных функций. Нейромидин в течение многих лет широко применяется для лечения когнитивных нарушений при сосудистых и дегенеративных заболеваниях ЦНС. Данный препарат блокирует в ЦНС действие как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы, в чем состоит его преимущество перед галантамином. Клиническое исследование подтвердило, что назначение нейромидина в максимальной дозе 40 мг 3 раза в день в течение 6 мес. пациентам с когнитивными нарушениями привело к значительному улучшению их состояния. Отмечено улучшение не только по интегральным показателям когнитивных функций (MMSE, шкала деменции Матиса), но и по показателям внимания и концентрации, психической активности, аналитических способностей, конструктивного праксиса, памяти, тесту рисования часов. Улучшение отмечено в обеих группах больных, получавших лечение нейромидином, — группе с умеренными когнитивными нарушениями и группе с деменцией.

Таким образом, назначение больным СД 1-го и 2-го типов, наряду с патогенетической терапией, нейромидина в дозе 60–80 мг/сут в течение 3–6 мес. показано при наличии ДПН и когнитивных нарушений. Больные СД 2 в возрасте старше 65 лет могут получать периодические курсы лечения нейромидином для лечения и профилактики легких и умеренных когнитивных нарушений.

В настоящее время у неврологов и эндокринологов, занимающихся лечением диабетической полинейропатии имеется в руках достаточно широкий спектр лекарственных препаратов,

действующих на различные звенья патогенеза ДПН и способные улучшить состояние больных с этой формой патологии.

Литература

- Большое: Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 304 с.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М.: МИА, 2011. — 438 с.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. — 2008. — № 3. — С. 24–32.
- Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Eur. J. Neurol. — 2006. — Vol. 13. — P. 1153–1169.
- Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 956–962.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 1615–1625.
- Greis F.A., Cameron N.E., Low F.A., Ziegler D. Textbook of diabetic neuropathy. — Thieme, 2003. — 394 p.
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 255–261.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. — 2004. — Vol. 21. — P. 114–121.

5.2.8. Синдром диабетической стопы (М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина, А.К. Волковой)

Синдром диабетической стопы (СДС) — это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностях различной степени тяжести.

Эпидемиология. СДС является одним из наиболее тяжелых поздних осложнений сахарного диабета и основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Это гетерогенное в патофизиологическом смысле осложнение, в основе которого лежат пораже-

ния нервов (нейропатия) и сосудов (нарушение магистрального кровотока нижних конечностей). Распространенность язвенных дефектов стоп среди больных СД 2 составляет 4–10%. Если выборка состоит из пациентов с СД обоих типов, то распространенность СДС ниже: 1,7–3,3%. Отмечается значительная вариабельность в распространенности и заболеваемости СДС в разных странах (табл. 5.24). В развитых странах распространенность язвенных дефектов довольно низкая (0,75–1,4%), тогда как в странах с нестабильной экономикой она превышает 11%. По данным Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы, распространенность язвенных дефектов у больных СД в Москве составляет 9%.

Важным показателем является частота ампутаций, которая также отличается большой вариабельностью. По данным, представленным в Международном соглашении по диабетической стопе, частота ампутаций составляет 5–24 случая в год на 100 тыс. населения или 6–8 случаев в год на 1 тыс. больных СД.

С экономической точки зрения СДС наносит существенный ущерб государственному бюджету. Так, заживление язвенного дефекта обходится в 7–10 тыс. долларов США, а ампутация с последующим протезированием в 14–65 тыс. долларов США. При этом не учитываются не прямые затраты, связанные с потерей трудоспособности больным, необходимостью услуг социальных служб и дополнительного ухода на дому. Кроме того, нельзя забывать о мощном стрессе, которым является сам факт ампутации.

Между тем ранняя диагностика и своевременное выявление пациентов с риском развития СДС и применение соответствующих мер профилактики позволяют снизить число ампутаций на 50–80%.

Этиология. В начале прошлого столетия Эллиотт Джослин, проанализировав множество случаев СДС, отметил, что «диабетическая гангрена не дар с небес, а вполне земное событие». Это означает, что язвенный дефект не возникает внезапно, для его развития необходимо сочетание внешних и внутренних факторов.

В настоящее время к факторам риска развития СДС относятся:

Таблица 5.24

Распространенность и заболеваемость СДС в разных странах

Исследование, страна	N	Распространенность, %		Заболеваемость, %		Примечание
		язвы	ампутации	язвы	ампутации	
<i>Популяционные исследования</i>						
Borssen et al., 1990 (Швеция)	395	0,75	—	—	—	Возраст от 15 до 50 лет
Bouter et al., 1993 (Голландия)	300 000	—	—	0,8	0,4	—
Kumar et al., 1994 (Великобритания)	811	1,4	—	—	—	Только больные СД 2
Siitonen et al., 1993 (Финляндия)	477	—	—	—	0,5	—
Vozaretal, 1997 (Словакия)	1205	2,5	0,9	0,6	0,2	—
<i>Непопуляционные исследования</i>						
Belhadj, 1998 (Алжир)	865	11,9	6,7	—	—	—
Pendsey, 1994 (Индия)	11 300	3,6	—	—	—	—
Urbancic-Rovan et al., 1998 (Словения)	701	7,1	—	—	—	—
Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю., 2007 (Россия)	4491	9	—	—	—	—
VanRensberg&Kalk, 1995 (ЮАР)	125	11,2	—	—	—	—

- периферическая сенсомоторная и автономная нейропатия;
- снижение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей;
- наличие зон повышенного давления на стопу;
- язвенные дефекты стоп и ампутации (в пределах стопы либо части конечности) в анамнезе;
- травма;
- социально-экономические проблемы.

Периферическая сенсомоторная нейропатия.

Изменения в магистральных сосудах и наличие инфекционного процесса в стопе(ах) встречаются не только у больных СД. Такие состояния, как пожилой возраст, недостаток питания, воздействие токсинов, наличие опухолей различных отделов нервной системы, отягощенная наследственность и ряд заболеваний также приводят к развитию нейропатии. Наиболее частой причиной потери чувствительности и последующего образования язвенных дефектов стоп является СД. В одном из исследований было показано, что в течение 3 лет у пациентов с установленной нейропатией, подтвержденной

повышенным порогом вибрационной чувствительности, язвенные дефекты развиваются в 7 раз чаще, чем у пациентов без нейропатии.

Именно потеря чувствительности является основным предиктором последующего развития язвенного дефекта. Потеря функции мелких внутренних мышц стопы и антеролатеральной группы мышц нижних конечностей приводит к доминирующему влиянию длинных флексоров-сгибателей пальцев, подошвенных флексоров и лодыжечных экстензоров. В результате формируется классическая деформация — «когтевидные пальцы». Кроме того, именно благодаря наличию сенсомоторных расстройств образуется аномальное распределение зон повышенного давления на стопу.

Автономная нейропатия. Автономная нервная система включает эфферентную систему иннервации гладких мышц внутренних органов, артериол, некоторых эндокринных и экзокринных желез и сопутствующие висцеральные чувствительные волокна. Она играет важную роль в регуляции периферического кровотока. Симпатические нервные волокна влияют на периферический кровоток, регулируя артери-

альный вазомоторный тонус. Автономная нейропатия вносит свой вклад в патогенез СДС за счет влияния на сосудистый тонус и нарушения потоотделения кожными покровами стоп.

Снижение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей. Наряду с ДПН, нарушение кровотока в артериях нижних конечностей является одним из ведущих факторов риска развития СДС, а степень выраженности снижения магистрального кровотока в конечностях является основным фактором, определяющим исход поражения.

Наличие зон повышенного давления на стопу. Повышение плантарного давления в определенных участках стопы играет значительную роль в образовании язвенных дефектов у больных СД. На распределение плантарного давления влияют следующие факторы: анатомия стопы, индивидуальные биомеханические особенности походки, обувь. Причиной образования зон повышенного плантарного давления у больных СД является наличие сенсомоторной нейропатии в сочетании с ограничением подвижности суставов. Это приводит к снижению объема движений в стратегически важных суставах, таких как подтаранный, таранно-кубовидный и I метатарзальный. Поэтому у больных СД с наличием сенсомоторной нейропатии плантарное давление в определенных участках выше, чем в общей популяции или у пациентов с СД без нейропатии. Кроме того, существует мнение, что у пациентов с СД мягкие ткани и метатарзальные подушечки перемещаются дистально, оголяя мышелки метатарзальных костей. Давление под головками метатарзальных костей, покрытых только кожей гораздо выше, чем там, где имеется достаточное количество жировой прослойки между метатарзальными костями и кожей подошвенной поверхности стопы.

СДС развивается в результате сочетания внутренних и внешних факторов риска. Такие факторы риска, как нейропатия, снижение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей, наличие зон повышенного давления на стопу, можно отнести к внутренним факторам. Наличие у пациента вышеуказанных факторов не приводит непосредственно к образованию язвенных дефектов, но позволяет

отнести пациента к группе повышенного риска развития СДС. Для возникновения нарушения целостности кожных покровов, т.е. непосредственно язвенного дефекта, необходимо воздействие внешних факторов. В качестве таковых выступают травма и социально-экономические факторы.

Травма. Большая часть механических травм возникает в результате ношения неправильно подобранной обуви. В частности, узкая обувь может привести к ишемическому некрозу мягких тканей, соприкасающихся с обувью в течение нескольких часов. Другой проблемой плохо подобранной обуви являются потертости и волдыри, которые могут инфицироваться и явиться причиной тяжелых гнойно-деструктивных процессов. К таким же последствиям приводит использование острых предметов при уходе за стопой (ножницы, кусачки, бритва и т.д.). К травмирующим стопу факторам можно отнести порез или укол острым предметом, ожог.

Социально-экономические факторы. Социально-экономические факторы играют важную роль в развитии СДС. Социальный статус больного влияет прежде всего на его возможность выполнять рекомендации врача, а также определяет доступность квалифицированной медицинской помощи. У людей, находящихся на низкой ступени социальной лестницы, частота язв и ампутаций выше, чем в общей популяции.

Помимо факторов риска развития СДС выделяют факторы риска ампутации нижней конечности(тей):

- инфицированные язвенные дефекты стоп;
- инфицированные язвенные дефекты стоп в сочетании с критической ишемией нижних конечностей.

Патогенез. В основе патогенеза СДС лежат несколько факторов: наличие нейропатии, деформация стоп, нарушение магистрального кровотока. Патогенез СДС на фоне нейропатии или снижения магистрального кровотока различается.

Схематично патогенез СДС и его нейропатической формы отражен на рис. 5.3. У больного СД длительно существующая гипергликемия приводит к развитию нейропатии. Демиелини-

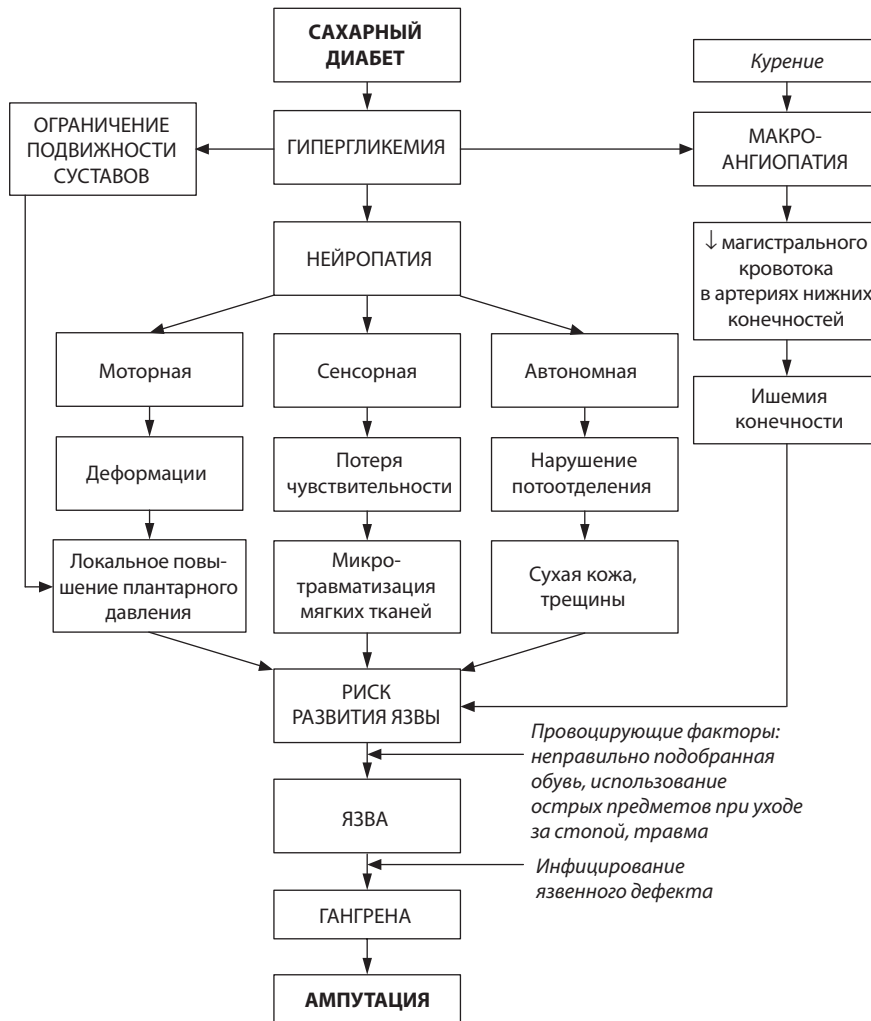


Рис. 5.3. Схема патогенеза синдрома диабетической стопы

зации моторных волокон вызывает атрофию и слабость мышечного каркаса стопы с последующим формированием деформаций стоп и нарушений походки. Указанные изменения в сочетании с ограничением подвижности суставов стоп приводят к возникновению зон локального повышения плантарного давления. Именно в этих местах возникают язвенные дефекты. Вследствие повреждения сенсорных нервных окончаний у больных снижается либо полностью утрачивается чувствительность. В результате больной, не чувствуя боли, не в состоянии вовремя заметить небольшие ссадины, порезы и т.д. Свой вклад в развитие поврежденных целостности кожи вносит и автономная

нейропатия, которая вызывает сухость кожных покровов и трещины (чаще в области пяток) из-за нарушения потоотделения. Кроме того, следствием автономной нейропатии становится денервация сосудистой стенки с последующим формированием артериовенозных шунтов, которые замедляют процесс заживления раневого дефекта. Как указывалось выше, для возникновения язвенного дефекта необходимо воздействие внешнего травмирующего фактора на деформированную стопу с нарушенной чувствительностью.

Основой развития нейроишемических язвенных дефектов является нарушение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей.

Атеросклеротические бляшки сужают просвет артериальной стенки, что приводит к ишемии конечности. В результате кожа голени и стоп становится тонкой, сухой, лишенной волосяного покрова, уязвимой к малейшей травме. В ряде случаев ишемический язвенный дефект возникает без нарушения целостности кожных покровов вследствие холестероловой микроэмболии пальцевых и других мелких артерий стопы.

Присоединение инфекции значительно ухудшает изначально сниженный кровоток: высвобождение лизосомальных ферментов из погибающих клеток вызывает вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости. Возникающий при этом отек механически сдавливает мелкие сосуды, усугубляя гипоксию тканей. Кроме того, для борьбы с имеющейся инфекцией увеличивается клеточный метаболизм, повышается потребность в кислороде и питательных веществах. Это предполагает усиление локального кровотока за счет расширения артериол, открытия артериовенозных шунтов, включения резервных сосудов. Однако в условиях ишемии возможности сосудистого русла крайне ограничены, поэтому усиление локального кровотока приводит к прогрессированию ишемии и последующей гангрене. Бактериальные эндотоксины оказывают прямое повреждающее действие на клетки, что приводит к некрозу мягких тканей. Попадание бактериальных токсинов непосредственно в сосудистое русло приводит к септическому тромбозу, который полностью блокирует кровоток и увеличивает зону некроза тканей. Образующаяся инфицированная нейроишемическая язва является одной из ведущих причин ампутаций нижних конечностей (рис. 5.4).

Классификация. В настоящее время используются следующие классификации, основанные на различных механизмах формирования СДС.

1. *По форме поражения.* В зависимости от преобладания периферической нейропатии либо нарушения магистрального кровотока различают следующие формы СДС:

- нейропатическую (наиболее распространенная: 50–70%);

- ишемическую (в изолированном виде встречается крайне редко);
- нейроишемическую.

2. *По глубине распространения язвенного дефекта (классификация Wagner).* В зависимости от глубины поражения язвенному дефекту присваивается степень от 0-й до 5-й:

- 0-я степень — интактная неповрежденная кожа;
- 1-я степень — поверхностная язва (процесс захватывает эпидермис, дерму);
- 2-я степень — инфекционный процесс захватывает кожу, подкожную клетчатку, мягкие ткани;
- 3-я степень — глубокая язва, абсцесс, остеомиелит, септический артрит;
- 4-я степень — сухая/влажная гангрена: некроз всех слоев кожи отдельных участков стопы (например, часть пальца/палец);
- 5-я степень — сухая/влажная гангрена части стопы/всей стопы.

3. *По тяжести инфекционного процесса (Karchmer and Gibbons):*

А. Инфекция, не угрожающая ампутацией конечности:

- наличие признаков воспаления;
- гнойное поражение только кожи и поверхностных слоев подкожной жировой клетчатки размером менее 2 см. Как правило, это поверхностно расположенные язвенные дефекты, не требующие госпитализации.

Б. Инфекция, угрожающая ампутацией конечности. Воспалительные изменения тканей охватывают большую поверхность (более 2 см в диаметре) и распространяются на глубокие анатомические структуры (всю толщу подкожной жировой клетчатки, фасции, суставы, кости). Поражение сопровождается образованием некрозов и гнойного отделяемого. При этом клиническая картина заболевания разнообразна и представлена такими нозологиями, как плантарный абсцесс, гнойно-деструктивный артрит суставов стопы, флегмона стопы, остеомиелит костей стопы. В этих случаях для проведения соответствующих лечебных мероприятий требуется госпитализация.

Клиническая картина. Отличия в патогенезе язвенных дефектов на фоне снижения чув-

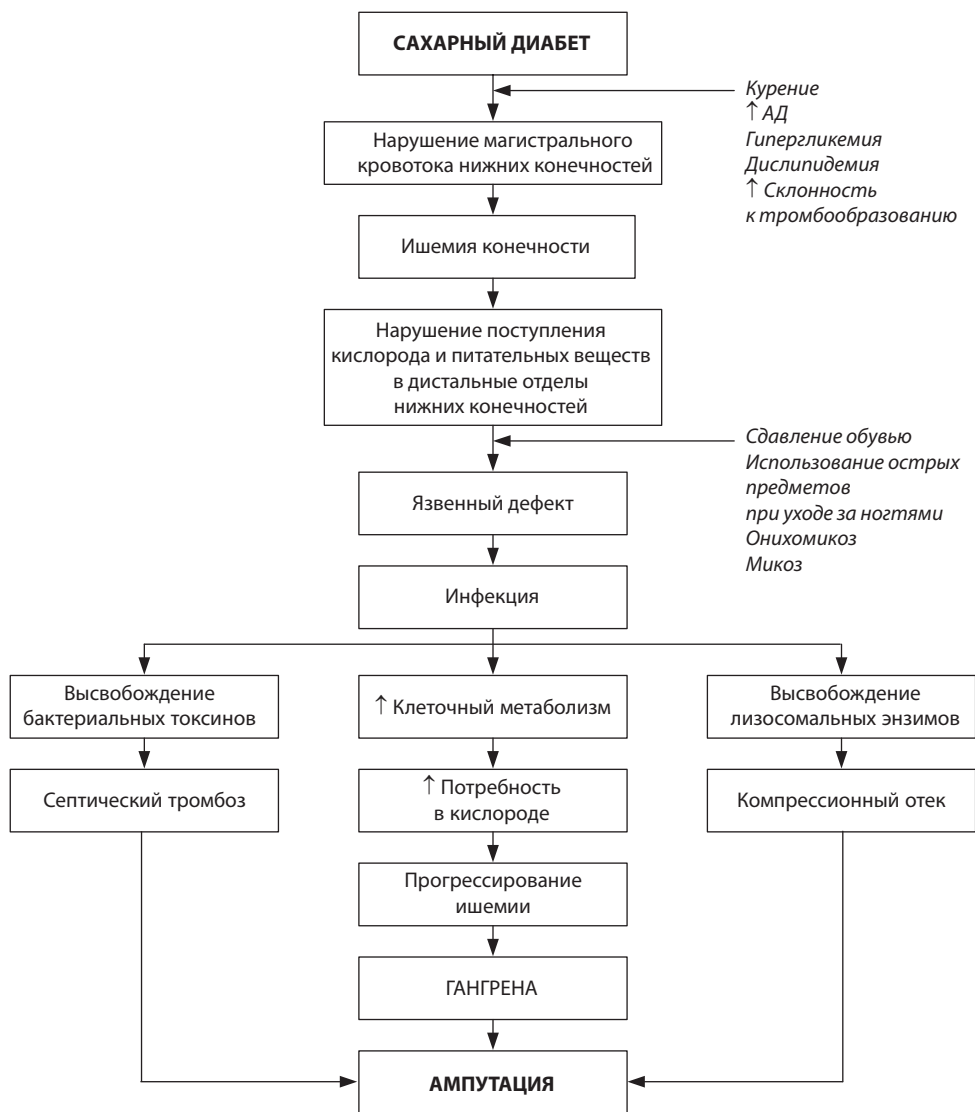


Рис. 5.4. Влияние инфекции на течение язвенного дефекта на фоне ишемии конечности

ствительности или нарушения магистрального кровотока приводят к различиям в клинических проявлениях нейропатических и ишемических/нейроишемических язвенных дефектов (табл. 5.25, рис. 5.5, 5.6, см. вклейку).

Исход язвенных дефектов зависит от степени выраженности ишемии конечности и инфицирования раны. Течение инфекционного процесса у больных с СДС имеет ряд особенностей.

1. Нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета в условиях гипергликемии

приводит к быстрому, практически беспрепятственному распространению колоний патогенных микроорганизмов с поверхности кожи в глубокие анатомические структуры стопы. Это делает небольшую рану или ссадину потенциально опасной в плане развития серьезной инфекции и требует немедленной консультации специалиста.

2. Наличие местных признаков воспалительной реакции (покраснение, отек, локальное повышение температуры) не всегда сопровождается системными признаками инфицирования

Таблица 5.25

Дифференциальный диагноз нейропатических и нейроишемических/ишемических язвенных дефектов

Клинический признак	Нейропатическая язва	Нейроишемическая/ ишемическая язва
Деформации стоп	Часто присутствуют в виде когтевид-но- и молоткообразно измененных пальцев, остеоартропатии	Не характерно
Температура кожных покровов стоп	Повышена	Понижена
Волосистой покров	Присутствует	Отсутствует
Цвет кожных покровов стоп	Не изменен	Бледный либо синюшный
Пульсация на тибиальных артериях	Удовлетворительная	Снижена либо отсутствует
Боль	Не характерна	Характерна, купируется при опущенном положении стопы
Гиперкератозы	Характерны	Не характерны
Расположение язвенных дефектов	Чаще всего на подошвенной поверхности в местах повышенного давления на стопу	Чаще всего на акральных участках пальцев стоп, пяточной области

(температурная реакция, повышение СОЭ, лейкоцитоз). Такой важный признак воспаления, как боль, у больных СД может отсутствовать (вследствие сенсорной нейропатии), поэтому повреждение остается незамеченным вовремя.

3. Из-за сложностей анатомической структуры стопы возможно образование абсцессов в замкнутых пространствах и/или распространение гнойной инфекции по сухожильным влагалищам за пределы стопы.

Инфицированные раны на фоне критического снижения магистрального кровотока имеют самый неблагоприятный прогноз.

Диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко). Нейроостеоартропатия — это безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне нейропатии. Впервые стопа Шарко была описана в 1868 г. французским врачом Дж.-М. Шарко у больного с третичным сифилисом (рис. 5.7). Помимо третичного сифилиса и СД к подобной деструкции приводят: лепра, сирингомиелия, миелодисплазия, пернициозная анемия, рассеянный склероз, параплегия. В основе этого осложнения лежит нейропатия и травма (рис. 5.8, см. вклейку). Как указывалось выше, одним из следствий автономной нейропатии является денервация сосудистой стенки с фор-

мированием артериовенозных шунтов, усилением локального кровотока, деминерализацией костной ткани и последующей остеопенией. Сенсомоторная нейропатия приводит к развитию слабости связочного аппарата и нестабильности суставов стоп. Вышеизложенные изменения делают стопу более уязвимой к травматическому повреждению. В случае даже небольшой травмы, например привычный вывих или удар, очень высока вероятность переломов костей стопы. В ответ на повреждение возникает гиперемия, массивный отек, локальное повышение температуры. Так как у пациента отсутствуют болевые ощущения, то он продолжает ходить, нагружая поврежденную конечность. Это усугубляет ситуацию, так как в процесс вовлекаются другие суставы и кости стопы, что в конечном итоге может привести к развитию выраженной деформации и потере опорной функции стопы.

В течении нейроостеоартропатии различают острую и хроническую стадии. Острая стадия характеризуется наличием отека, деформации и гипертермией пораженной конечности. В случае перехода острой стадии в хроническую деформация сохраняется, но отека и гипертермии не отмечается. В ряде случаев (при локализации процесса в области плюснефаланговых и тарзometатарзальных сочленений) об-

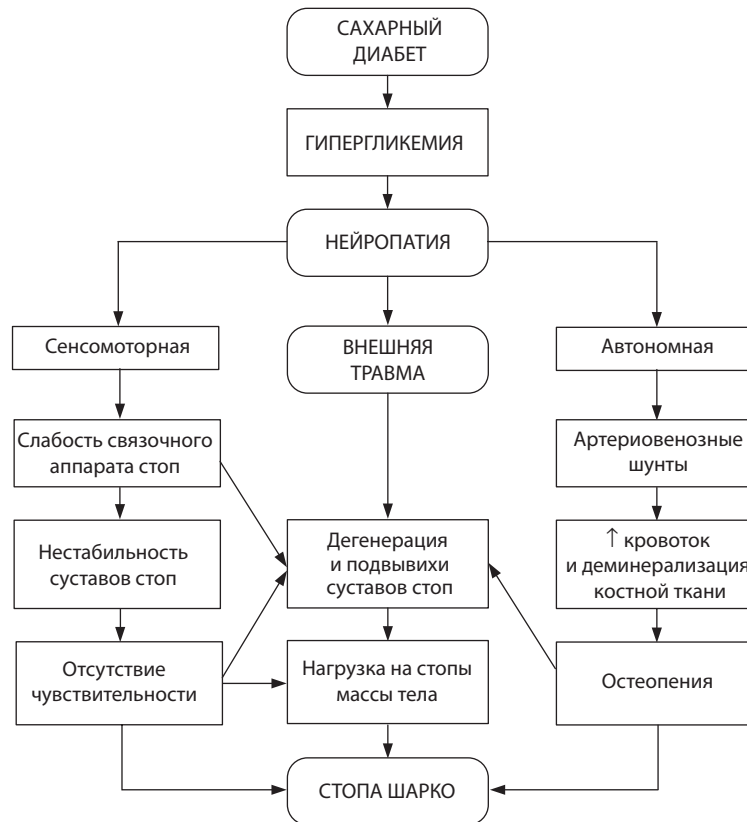


Рис. 5.7. Схема патогенеза нейроостеоартропатии (стопа Шарко)

разуются язвенные дефекты на подошвенной поверхности стопы (рис. 5.9, см. вклейку).

Диагностируют стопу Шарко на основании типичной клинической картины, данных рентгенологического обследования. Рентгенологическая картина характеризуется наличием выраженной деструкции, дегенерации, атрофии либо гипертрофии костно-суставной структуры стопы/стоп (рис. 5.10).

Лечебные мероприятия заключаются в иммобилизации пораженной конечности и лечении язвенного дефекта в случае его наличия. Прогноз зависит от объема повреждения. Как правило, при своевременном обращении и строгом выполнении режима разгрузки, прогноз благоприятный.

Лечение. В настоящее время при лечении больных с СДС используется мультидисциплинарный командный подход. Это предполагает вовлечение в процесс ведения больного не-

скольких специалистов. Как правило, членами такой команды являются эндокринолог, хирург, сосудистый хирург, ортопед, медицинская сестра.

Тактика терапии в каждом конкретном случае строится в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. При этом решается вопрос о необходимости госпитализации и назначении антибактериальных средств. Наличие признаков тяжелой инфекции (плантарный абсцесс, флегмона стопы, голени и т.д.) служит показанием для госпитализации больного в гнойное хирургическое отделение стационара. При госпитализации определяется объем хирургического вмешательства на очаге инфекции (хирургическая обработка с удалением костных секвестров и пораженных участков костей, в запущенных случаях — резекция или ампутация части стопы, голени, бедра). Также решается вопрос о необходимости проведения

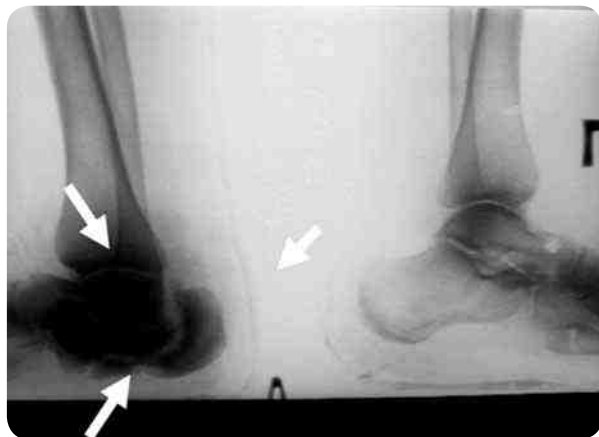


Рис. 5.10. Рентгенография стоп пациента с нейроостеоартропатией в острой стадии (поражены пяточная кость, голеностопный сустав, таранная, ладьевидная, кубовидная кости и соответствующие сочленения левой стопы, правая стопа без патологии)

консервативной или хирургической коррекции артериального кровотока.

В тех случаях, когда больной по ряду причин не в состоянии выполнять рекомендации врача, его также необходимо госпитализировать. Во всех остальных ситуациях пациент может получать лечение в амбулаторном режиме с частой ревизией состояния раны (1 раз в 3–7 сут).

Независимо от формы и степени тяжести поражения необходимо помнить о компенсации СД, так как в условиях гипергликемии значительно удлиняется процесс лечения трофической язвы.

Вследствие различий в патогенезе нейропатических и нейроишемических язвенных дефектов подходы к их лечению также имеют отличия.

Тактика комплексного ведения больных с нейропатическими язвенными дефектами базируется на следующих основных положениях:

- 1) хирургическая обработка гнойного очага (объем вмешательства определяется степенью тяжести имеющегося инфекционного процесса);
- 2) соблюдение режима разгрузки (индивидуальная разгрузочная повязка, разгрузочный каблук, использование при ходьбе костылей, кресла-коляски и т.д.).

- 3) назначение системной рациональной антибактериальной терапии при наличии показаний;
- 4) местное лечение раны с использованием современных перевязочных средств;
- 5) пластические и реконструктивные органосохраняющие операции.

Снижение нагрузки массы тела на область язвенного дефекта ведет к уменьшению выраженности воспаления и отека в пораженной области. Замедление процесса образования гиперкератоза вокруг язвы приводит к снижению давления на нарастающий с краев эпителий, улучшению оттока из раны, что снижает вероятность появления гнойных затеков. В настоящее время стандартом в обеспечении разгрузки конечности является индивидуальная разгрузочная повязка из современных пластических материалов. При выполнении режима разгрузки именно таким способом достигается оптимальное снижение плантарного давления на область язвы, что приводит к ускорению заживления.

При локализации язвенного дефекта на тыле стопы специальных разгрузочных приспособлений не требуется — достаточно использования просторной удобной обуви, не травмирующей язвенный дефект. Если язва находится на подошвенной части (опорная поверхность) стопы, то это является основанием для полноценной разгрузки конечности.

При нейроишемической форме поражения принципы лечебных мероприятий следующие:

- 1) коррекция артериального кровотока в нижних конечностях (хирургическая и/или консервативная). Восстановление артериального кровотока имеет принципиальное значение, так как без этого шансы заживления раны и спасения конечности крайне невелики.
- 2) хирургическая обработка гнойно-некротического очага (объем вмешательства определяется тяжестью имеющегося инфекционного процесса и степенью компенсации артериального кровотока).
- 3) назначение системной рациональной антибактериальной терапии при наличии показаний.

- 4) местное лечение раны с использованием современных перевязочных средств.
- 5) при необходимости соблюдение режима разгрузки (разгрузочный каблук, использование при ходьбе костылей, кресла-коляски и т.д.).
- 6) пластические и реконструктивные органосохраняющие операции.

Выбор антибактериального средства. Начальная антибактериальная терапия в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основании клинических данных о преобладающих возбудителях, степени тяжести инфекционного процесса, наличия и степени выраженности нефропатии, автономной нейропатии (может быть причиной изменения моторики ЖКТ и всасывания лекарственного препарата), аллергических реакций, предшествующей антибиотикотерапии и ее эффективности (по данным анамнеза).

При наличии посева из раны терапия корректируется на основании полученных результатов. Если язвенный дефект заживает, то нет необходимости менять препарат. Напротив, если нет ответа на назначенное средство, необходимо внести коррекцию с учетом результатов данных посева и назначить лекарственные препараты, эффективные в отношении всех выделенных микроорганизмов.

В случае неэффективности лечения и признаках генерализации инфекционного процесса несмотря на проводимое лечение, подобранное с учетом результатов чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, следует решить вопрос о необходимости хирургического вмешательства и его объема.

В табл. 5.26 приведены схемы назначения антибиотиков в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. В случае наличия аллергической реакции на препараты эмпирической терапии или отсутствие эффекта при ее назначении применяется альтернативный вариант лечения.

Местное лечение современными перевязочными средствами. Местное лечение язвенных дефектов современными перевязочными средствами является одним из важных компонентов, влияющих на процесс заживления. Однако не-

обходимо еще раз напомнить, что лечение больного с СДС должно быть комплексным с выполнением всех вышеуказанных положений.

В заживлении любого раневого дефекта выделяют следующие фазы: I — воспаление, II — регенерация, III — эпителизация. Патологические процессы, протекающие в этих фазах, различны. Требования к перевязочному средству в разные фазы заживления также неодинаковы, и их выбор должен осуществляться в соответствии с имеющейся клинической картиной. Однако независимо от стадии раневого процесса современные перевязочные средства должны отвечать ряду основных требований: обладать достаточной поглощательной и всасывающей способностью, обеспечивать адекватный газообмен раны с окружающей средой, обладать атравматичностью.

После оценки состояния раны и стадии раневого процесса производится выбор соответствующего способа обработки, очищения раны и наложения повязки. В табл. 5.27 представлены основные классы перевязочных средств и предъявляемые к ним требования в зависимости от стадии раневого процесса.

На стадии воспаления главной задачей является очищение полости или поверхности раны от некротических масс и экссудата. Поэтому необходимо применение перевязочных средств с высокой впитывающей способностью и антимикробной активностью. Антимикробный компонент в перевязочном средстве может быть представлен антибиотиком, сульфаниламидом, йод-повидоном. В последнее время возрос интерес к использованию в качестве антимикробного компонента ионов серебра, которое содержится в большинстве современных перевязочных средств последнего поколения.

Использование мазей на жировой основе (ланолин, вазелин) у больных СД категорически запрещено. Подобные мази не создают адекватного газообмена, препятствуют оттоку экссудата, не способствуют транспортировке лекарственных средств в глубь тканей. Вышеуказанные свойства мазей значительно ухудшают заживление ран и могут привести к развитию состояний, представляющих угрозу для конечности и/или жизни больного.

Таблица 5.26

Антибактериальная терапия инфицированных язвенных дефектов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести поражения

Глубина язвенного дефекта	Степень тяжести	Рекомендуемая эмпирическая терапия	Альтернативный вариант	Способ применения	Длительность
I–II ст. по Wagner (мягкие ткани)	Легкая/средней тяжести	Цефалексин 500 мг 4 раза в сутки Амоксициллин/клавуланат 250–750 мг 3 раза в сутки Клиндамицин 300–450 мг 3–4 раза в сутки	Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки ± клиндамицин 300 мг 3 раза в сутки Ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в сутки Фузидовая кислота 50 мг 3 раза в сутки	Перорально	7–10 сут
III ст. по Wagner (остеомиелит)	Средней тяжести/тяжелая	Клиндамицин 450–600 мг 3–4 раза в сутки + ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки Ампициллин/сульбактам 3,0 г 4 раза в сутки	Клиндамицин 450–600 мг 3–4 раза в сутки + цефтазидим 2 г 2–3 раза в сутки	Внутривенно Внутримышечно Перорально	6 нед. и более
IV ст. по Wagner	Средней тяжести/тяжелая	Клиндамицин 450–600 мг 3–4 раза в сутки + ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3–4 раза в сутки	Клиндамицин 450–600 мг 3–4 раза в сутки + цефтазидим 2 г 2–3 раза в сутки Линезолид 600 мг 2 раза в сутки	Внутримышечно Внутривенно Внутривенно Перорально	10 сут и более 10 сут и более
Угрожающие конечности/жизни инфекции (III–V ст. по Wagner)	Тяжелая	Клиндамицин 900 мг 3–4 раза в сутки + тобрамицин 5,1 мг/кг + ампициллин 500 мг 4 раза в сутки Имипенем/циластатин 500–1000 мг 4 раза в сутки	Ванкомицин 1 г 2 раза в сутки + азтреонам 2 г 3 раза в сутки + метронидазол 7,5 мг/кг 4 раза в сутки Линезолид 600 мг 2 раза в сутки	Внутривенно Внутривенно Перорально	Длительно 10 сут и более

Примечание. В случае выявления метициллин-резистентного стафилококка (MRSA) и неэффективности ванкомицина целесообразно назначение линезолида (внутривенно или перорально) или меропенема.

В фазу регенерации для успешного заживления необходимым условием является создание и поддержание оптимальной влажности в ране. Это означает, что в ране не должно быть избыточного экссудата, так как это может привести к вторичному инфицированию, мацерации окружающих тканей и в конечном итоге замедлению процессов заживления. Также рана не должна быть сухой и покрываться корочкой. Таким образом, перевязочное средство должно обладать способностью как поглощать избыточный экссудат, так и увлажнять рану дозированным количеством жидкости. Кроме того, для защиты нежной грануляционной ткани повязка должна быть атравматичной с возможностью ее

редкой смены. Вышеуказанными свойствами обладают гидрогели, гидроколлоиды, гидрополимеры. Необходимо отметить, что способность вышеуказанных повязок увлажнять рану ограничивает их применение при снижении магистрального кровотока в конечности, так как дополнительный объем жидкости может приводить к усугублению ишемии (см. табл. 5.27).

Зрелые грануляции и влажная поверхность раны являются необходимыми условиями для заключительной эпителизации. Поэтому повязка в фазу эпителизации должна по-прежнему поддерживать рану в умеренно влажном состоянии. Если избыточный экссудат застаивается в ране, то эпителиальные клетки погибают.

Таблица 5.27

Выбор перевязочного средства в зависимости от фазы раневого процесса

Фаза раневого процесса	Требование к перевязочному средству	Перевязочное средство
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> • Элиминация бактерий, токсинов, некротических тканей • Удаление избыточного экссудата • Адекватный газообмен 	<ul style="list-style-type: none"> • Многокомпонентные мази на водорастворимой основе • Сетчатые раневые покрытия с антимикробным компонентом • Адсорбирующие раневые покрытия, содержащие активированный уголь • Альгинатные (гидроальгинатные) раневые покрытия
Регенерация	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание оптимальной влажности в ране • Атравматичность • Редкая смена повязки 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидрогели • Гидроколлоиды • Гидрополимеры • Раневые покрытия, регулирующие уровень матриксных металлопротеиназ
Эпителизация	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание оптимальной влажности в ране • Защита эпителия и формирующегося рубца от механического повреждения • Атравматичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Атравматичные повязки • Гидрогели • Гидроколлоиды • Гидрополимеры • Раневые покрытия регулирующие уровень матриксных металлопротеиназ

Если рана слишком сухая, образуется корка, замедляющая эпителизацию. Таким образом, и в эту фазу также требуются гидроактивные, атравматические раневые повязки, которые защищают раневую поверхность от высыхания, а эпителиальные клетки от травматизации.

В настоящее время доказано токсическое действие на фибробласты и грануляционную ткань, таких антисептиков, как раствор калия перманганата, бриллиантового зеленого, спиртового раствора йода, перекиси водорода (3%). Применение этих растворов приводит к химическому ожогу раневой поверхности, замедлению процесса эпителизации, а нередко и к углублению раневого дефекта. Поэтому данные средства для лечения язвенных дефектов стоп у больных СД не применяются.

Профилактика. Комплекс первичных лечебно-профилактических мероприятий направлен на выявление больных, имеющих риск развития СДС и наблюдение за ними в целях предотвращения ампутаций. Вторичная профилактика высоких ампутаций нижних конечностей подразумевает лечение больных с уже развившимся СДС. В данном случае для предотвращения ампутации необходима четкая,

хорошо организованная работа междисциплинарной команды.

В Международном соглашении по диабетической стопе подходы к профилактике СДС представлены следующим образом:

- 1) регулярный осмотр и обследование пациентов с высоким риском образования язвы;
- 2) выявление пациентов, имеющих высокий риск образования язвы;
- 3) обучение пациентов, членов их семей и медицинского персонала правилам ухода за ногами;
- 4) подбор соответствующей обуви;
- 5) лечение сопутствующей патологии, не являющейся непосредственной причиной образования язвенных дефектов, но способствующей прогрессированию СДС (например, контроль артериальной гипертензии, дислипидемии).

Регулярный осмотр стоп больным сахарным диабетом является основой профилактических мероприятий. Во время осмотра выявляются повреждения целостности кожных покровов, участки повышенного давления на стопу, имеющиеся деформации. Клинический осмотр и тщательный сбор анамнеза позволяют выявить

у пациента факторы риска развития СДС. На основании полученных при обследовании данных больного необходимо определить в ту или иную категорию риска, так как разные категории риска предполагают различную кратность посещения и дифференцированный комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Эксперты рекомендуют осматривать стопы каждому больному СД 1 раз в год. Если у пациента есть риск образования язвы, то осмотры необходимо проводить чаще (табл. 5.28).

Анализ факторов, провоцирующих язвенный дефект у больных СД, выявил, что в подавляющем большинстве случаев (73%) к язвенным дефектам приводили потертость обувью и использование острых предметов при уходе за стопами (обработка ногтевых пластин, удаление гиперкератозов). Данные анкетирования больных СД, госпитализированных по экстренным показаниям в отделения гнойной хирургии показали, что 97% этих пациентов не знали о работе кабинетов диабетической стопы в поликлиниках.

Важным компонентом профилактики высоких ампутаций является правильный подбор обуви. Более половины всех ампутаций вызвано потертостью, обусловленной ношением обуви. В то время как у людей, не страдающих СД, есть защитное чувство боли, не позволяющее им носить неудобную обувь, больные сахарным диабетом с потерей чувствительности могут ходить в неподходящей обуви даже при наличии повреждений кожных покровов стоп. Поэтому к обуви больных СД, имеющих риск возникновения СДС, предъявляются опреде-

ленные требования: достаточные глубина и ширина, отсутствие внутренних швов и подноски, мягкая выстилка и т.д. Больным с выраженными деформациями рекомендовано носить обувь, изготовленную по индивидуальному слепку.

Неотъемлемой частью профилактических программ является обучение пациентов и членов их семей правилам ухода за ногами. Процесс обучения является сложным и многофакторным, при этом нельзя недооценивать роль самого пациента. В этой связи в последнее время повышенное внимание уделяется особенностям поведения пациентов, имеющих риск развития СДС, особенно их возможности выполнять рекомендации врача по уходу за ногами. Рекомендуется включать в процесс обучения отдельные занятия по уходу за ногами с наглядным материалом и интерактивной частью. Основным результатом обучения является изменение поведения пациента. Во время занятий пациент должен получить информацию о том, что он сам в состоянии предотвратить возникновение осложнения. В этом отношении обучение в группе имеет свои преимущества перед индивидуальным курсом, так как общение между пациентами значительно улучшает процесс обучения.

Одним из элементов информирования населения является санитарно-просветительская работа с использованием телевизионных и радио программ, видеофильмов и т.д. Также применяются плакаты (рис. 5.11, см. вклейку) и брошюры (рис. 5.12, см. вклейку), которые содержат основные правила по уходу за ногами и информацию о работе кабинетов диабетиче-

Таблица 5.28

Ведение больных, имеющих риск развития СДС

Категория риска	Признаки	Кратность посещений	Специалист
0	Нет признаков сенсорной нейропатии	1 раз в год	Эндокринолог
1	Есть признаки сенсорной нейропатии	1 раз в 6 мес.	Эндокринолог, невролог
2	Есть сенсорная нейропатия и признаки нарушения магистрального кровотока и/или деформации стоп	1 раз в 3 мес.	Специалист по диабетической стопе, эндокринолог, невролог, сосудистый хирург, ортопед
3	Язвенные дефекты в анамнезе	1 раз в 1–3 мес.	Специалист по диабетической стопе, ортопед

ской стопы в регионе. Плакаты размещаются в лечебно-профилактических учреждениях.

В системе специализированной помощи больным СД с поражениями нижних конечностей можно выделить несколько уровней.

Первый уровень — кабинеты диабетической стопы на базе поликлиник, в задачи которых входит:

- углубленная диагностика состояний нижних конечностей;
- формирование групп риска;
- динамическое наблюдение за больными групп высокого риска;
- лечение больных с язвенными дефектами стоп (СДС);
- обучение больных и членов их семей во время занятий в школах диабета;
- формирование реестра больных СД с поражением нижних конечностей.

Каждый кабинет должен быть оснащен стандартным набором оборудования для проведения необходимых диагностических процедур и оказания лечебно-профилактической помощи больным СД с поражениями нижних конечностей. В кабинетах работают врачи (эндокринологи, хирурги), прошедшие подготовку по оказанию специализированной помощи больным данной категории.

Второй уровень — специализированные медицинские учреждения, оказывающие сложные виды терапевтической и хирургической помощи больным с трофическими нарушениями стоп разной степени тяжести и производящие при необходимости ампутации нижних конечностей. Профильные койки для больных СД с поражениями нижних конечностей могут быть развернуты на базе отделений гнойной хирургии и сосудистой хирургии стационаров.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на большое внимание к проблеме СДС, многие задачи еще требуют своего решения. Но и в настоящее время у врачей и пациентов есть все необходимое для предотвращения язвенных дефектов и ампутаций конечностей.

Литература

Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2012. — 544 с.

Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. Диабетическая периферическая сенсорная нейропатия (патогенез, клиника и диагностика): Методические рекомендации. — М.: Б. и., 2000. — 23 с.

Международное соглашение по диабетической стопе. — М.: Берег, 1999. — 96 с.

Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1117 с.

Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 88 с.

Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. Российские рекомендации. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — М., 2007. — 135 с.

Покровский А.В., Чулин А.В. Окклюзионные поражения артерий стопы // В кн.: А.В. Покровский. Клиническая ангиология: Руководство. — М.: Медицина, 2004. — С. 211–212.

Textbook of diabetic neuropathy / Ed. F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler. — Thieme, 2003. — 394 p.

Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P. The foot in diabetes. — 3rd ed. — John Wiley & Sons, LTD, 2000. — 366 p.

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

Ziegler D., Aметов А., Баринов А. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29 (11). — P. 2365–2370.

American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2004 // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (1). — P. 88–90.

5.2.9. Острые осложнения сахарного диабета (В.В. Потемкин, Е.Г. Старостина)

5.2.9.1. Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, вызванная абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией выше 13,9 ммоль/л, гиперкетонемией более 5 ммоль/л, ацетонурией $\geq ++$ и метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,3$), с различной степенью нарушения сознания или без нее, требующая экс-

тренной госпитализации больного. Заболеваемость ДКА при СД 1 и СД 2 в Европе и США составляет 0,000085–0,008 случаев на одного больного в год, в России, по нашим данным, при СД 1 достигает 0,2–0,26, а при СД 2 — 0,07 на 1 больного в год. У обученных больных СД 1 при использовании интенсифицированной инсулинотерапии, самоконтроля гликемии или глюкозурии и самостоятельной регулярной адаптации дозы инсулина (обязательное условие) этот показатель снижается до нуля. Таким образом, диабетические комы не являются неизбежным осложнением СД при надлежащем обучении больных.

Этиология и патогенез. Причина ДКА — абсолютная (при СД 1) или выраженная относительная (при СД 2) инсулиновая недостаточность. В 20–25% ДКА выступает как манифестация СД. У пациентов с уже известным диагнозом СД на первом месте как причина инсулиновой недостаточности стоят интеркуррентные и обострения сопутствующих заболеваний, особенно инфекции, инфаркт миокарда, инсульт, острая абдоминальная патология, травмы, а также беременность. Риск ДКА повышается при длительном СД 2, после панкреатэктомии или обширного панкреонекроза. ДКА может быть спровоцирован заболеваниями с избыточной продукцией контринсулярных гормонов — гиперкортицизмом, тиреотоксикозом и др. Пусковыми факторами могут служить применение глюкокортикоидов, половых гормонов, больших доз диуретиков, α - и β -адреноблокаторов, атипичных нейролептиков (клозапин, оланзапин, рисперидон и др.). Однако основной пусковой фактор ДКА — неправильное поведение (низкая комплаентность) больных СД: пропуск инъекций инсулина (около 30% больных СД 1), недостаточное проведение самоконтроля обмена веществ, неприменение правил самостоятельного повышения дозы инсулина, введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина, неправильная техника инъекций или неисправность шприц-ручки. Риск ДКА может повышаться при использовании носимых дозаторов инсулина. Важное значение имеют врачебные ошибки: несвоевременная диагностика СД 1, промедление

с назначением инсулина при СД 2, уменьшение дозы инсулина или его отмена при снижении аппетита, возникновении тошноты и рвоты. Нарушение диеты как таковое не должно являться причиной ДКА, ибо адекватно обученный пациент может ввести нужную дозу инсулина пропорционально количеству съеденных углеводов (хлебных единиц).

Ведущее значение в каскаде биохимических процессов, характерных для ДКА, принадлежит глюкагону. В норме, при достаточной концентрации инсулина в крови, процессы гликогенолиза и синтеза глюкозы (глюконеогенеза) в печени подавлены до фонового уровня. При инсулиновой недостаточности глюкагон стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез, поэтому продукция глюкозы печенью резко усиливается. В то же время поглощение глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью в отсутствие инсулина резко снижается. Следствием является выраженная гипергликемия, которая еще больше подавляет остаточную собственную секрецию инсулина. Гипергликемии способствует повышение концентраций других контринсулярных гормонов — кортизола, адреналина и СТГ, также усиливающих печеночную и периферическую инсулинорезистентность. При недостатке инсулина усиливается катаболизм белков с образованием аминокислот, которые включаются в глюконеогенез в печени, усугубляя гипергликемию. Кроме того, инсулиновая недостаточность и повышенная секреция контринсулярных гормонов активируют липазу в жировой ткани, из-за чего начинается усиленный распад триглицеридов с массивным образованием СЖК, которые используются клетками как энергетический субстрат вместо глюкозы, которая в клетки в достаточном количестве не попадает. Происходит массивное поступление СЖК в печень с последующим накоплением продуктов неполного окисления — кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -гидроксижирных кислот). Скорость образования кетоновых тел намного превышает скорость утилизации и почечной экскреции, вследствие чего их концентрация в крови повышается. Кетоновые тела выводятся с выдыхаемым воздухом и с мочой вместе с ионами натрия, калия и магния,

фосфатами и аммонием, усиливая осмотический диурез. После истощения буферного резерва кислотно-щелочное равновесие нарушается, возникает метаболический ацидоз.

Таким образом, глюконеогенез (и его следствие — гипергликемия) и кетогенез (и его результат — кетоацидоз) — это основные следствия печеночных эффектов глюкагона в печени, которые разблокируются в условиях инсулиновой недостаточности. Иными словами, причиной образования кетоновых тел при ДКА является недостаток инсулина, ведущий к усиленному распаду жира в *собственных жировых депо*. Жиры пищи в усилении кетогенеза не участвуют, т.е. развитие ДКА не связано с «нарушением диеты». Схематически данные события представлены на рис. 5.13.

Избыток глюкозы, кетоновых тел, ионов натрия, магния, фосфатов, кальция, хлоридов и аммония, выделяясь с мочой, обуславливает осмо-

тический диурез с угрожающей жизни дегидратацией. Суммарный дефицит воды в организме может составлять 5–12 л (около 100 мл/кг). Высокая осмолярность плазмы, обусловленная гипергликемией и гиперкетонемией, вызывает внутриклеточную дегидратацию, на которую приходится $\frac{2}{3}$ дефицита жидкости. В результате развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения с коллапсом, гипоперфузией и гипоксией ЦНС и периферических тканей, в том числе почек. Связанное с недостаточным кровоснабжением почек падение клубочковой фильтрации еще больше увеличивает гипергликемию и кетонемию. Гиповолемия и гипоксия усугубляются ацидозом, который снижает сократительную способность миокарда, вызывает дилатацию периферических сосудов с усилением артериальной гипотонии и увеличивает риск желудочковых аритмий. Помимо осмотического диуреза, дегидратации способствуют

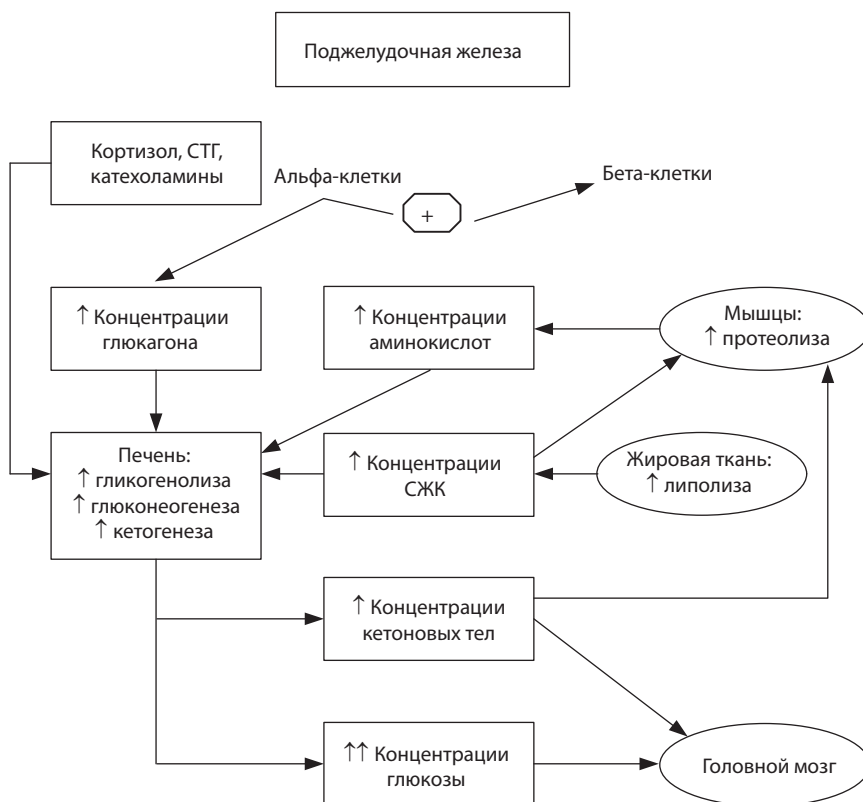


Рис. 5.13. Метаболическая декомпенсация при инсулиновой недостаточности

гипервентиляция, вызванная ацидозом, лихорадка и усиленное потоотделение при наличии инфекционного заболевания. В качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание объема циркулирующей плазмы, увеличивается секреция катехоламинов и альдостерона, что ведет к задержке натрия и способствует усилению выведения калия с мочой. В конечном итоге, когда гиповолемическая недостаточность кровообращения вызывает выраженное падение почечной перфузии, диурез уменьшается, сопровождаясь повышением креатинина в сыворотке («преренальная» почечная недостаточность).

Низкая концентрация калия в клетках — еще один важный компонент метаболических нарушений при ДКА. Помимо потери калия с мочой (осмотический диурез, выведение калиевых солей кетокислот, вторичный гиперальдостеронизм), низкая внутриклеточная концентрация калия вызвана уменьшением активности Na^+ , K^+ -АТФазы и ацидозом, при котором идет обмен ионов калия на внутриклеточные ионы водорода. Однако до начала терапии ДКА обычно отмечается нормо- или даже гиперкалиемия, что обусловлено переходом калия из клетки во внеклеточное пространство в связи с инсулиновой недостаточностью, ацидозом, внутриклеточным протеолизом, возможным недостаточным выведением калия с мочой из-за снижения почечного кровотока. Исходная гиперкалиемия не исключает быстрого падения уровня калия на фоне лечения. Средний дефицит электролитов (мэкв/кг массы тела) составляет: калий — 3–5, натрий — 7–10, хлориды — 3–5, кальций — 1–2, фосфаты — 5–7, магний — 1–2.

Потеря сознания при ДКА обусловлена внутриклеточной дегидратацией, ацидозом и гипоксией головного мозга. Основные патофизиологические механизмы при ДКА, определяющие его клинические проявления, представлены на рис. 5.14.

Клиническая картина. ДКА развивается, как правило, в течение нескольких дней (реже — за период менее суток). Вначале у пациента нарастают симптомы декомпенсации СД (инсулиновой недостаточности и дегидратации) — полиурия, сухость кожи и слизистых оболочек, жаж-

да, уменьшается аппетит, начинается снижение массы тела, появляется слабость, вялость. Затем к ним присоединяются симптомы кетоза и ацидоза — появляются запах ацетона изо рта, тошнота, рвота (нередко — типа «кофейной гущи» из-за геморрагического гастрита), боли в животе. Тошнота и рвота еще больше усиливают дегидратацию и потерю электролитов. При физикальном обследовании выявляются симптомы обезвоживания и уменьшения объема циркулирующей крови — сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи и глазных яблок, тонуса мышц, артериальная гипотензия, тахикардия, олигурия и даже анурия. В выдыхаемом воздухе присутствует запах ацетона (полностью полагаться на наличие или отсутствие запаха ацетона нельзя). Частое, глубокое и шумное дыхание (типа Куссмауля) указывает на уже развившийся ацидоз. В 40–75% случаев отмечается так называемый диабетический псевдоперитонит, который симулирует симптомы острого живота: боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики; шум плеска (который объясняется острым парезом желудка, вызванным, в частности, гипокалиемией), иногда — симптомы раздражения брюшины. Ложные симптомы острого живота вызваны раздражающим действием кетоновых тел на ЖКТ и дегидратацией брюшины. При ДКА даже на фоне инфекционно-воспалительного процесса может иметь место гипотермия, обусловленная ацидозом, периферической вазодилатацией и артериальной гипотензией.

Гипокалиемия (< 3,5 мэкв/л) может проявляться судорогами в мышцах голени, мышечной слабостью, сонливостью, тахикардией, нарушениями сердечного ритма с соответствующими изменениями на ЭКГ, парезом ЖКТ.

Симптомы поражения ЦНС вначале выражаются в раздражительности и головной боли. Параллельно нарастанию гипергликемии и дегидратации, гипоксии головного мозга и тяжелому ацидозу ЦНС нарушается уровень сознания. Кислотно-щелочной дисбаланс в ЦНС развивается в последнюю очередь, при сильном снижении рН крови, после истощения таких компенсаторных механизмов, как

гипервентиляция и буферные свойства спинномозговой жидкости и нейронов. Выделяют три стадии нарушения сознания: оглушенность, сопор (прекома) и кома (около 10% больных, с полной утратой сознания). Как правило, на этом этапе практически всегда имеется дыхание Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженные признаки дегидратации, снижение или выпадение рефлексов, коллапс, олигурия и анурия.

Возможным осложнением ДКА являются артериальные и венозные тромбоэмболии, реже — желудочно-кишечные кровотечения, которые связывают с развитием острых язвенных дефектов, повышением проницаемости сосудов слизистой оболочки, изменениями в системе гемостаза. Кроме того, у пациентов могут

иметься симптомы сопутствующих заболеваний, спровоцировавших развитие ДКА.

Диагностика и дифференциальная диагностика. ДКА является показанием к экстренной госпитализации. На догоспитальном этапе или в приемном отделении проводится экспресс-анализ гликемии и определение кетоновых тел в моче.

Лабораторный контроль в ОРИТ направлен на мониторинг гликемии и ацидоза и предупреждение угрожающих жизни осложнений терапии — гипогликемии, гипокалиемии и гипонатриемии. Он проводится по следующей схеме:

- экспресс-анализ гликемии — 1 раз в час до ее снижения до 13–14 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч. Экспресс-анализ, особенно в первые часы, желательно проводить стандартным лабораторным методом, поскольку некоторые

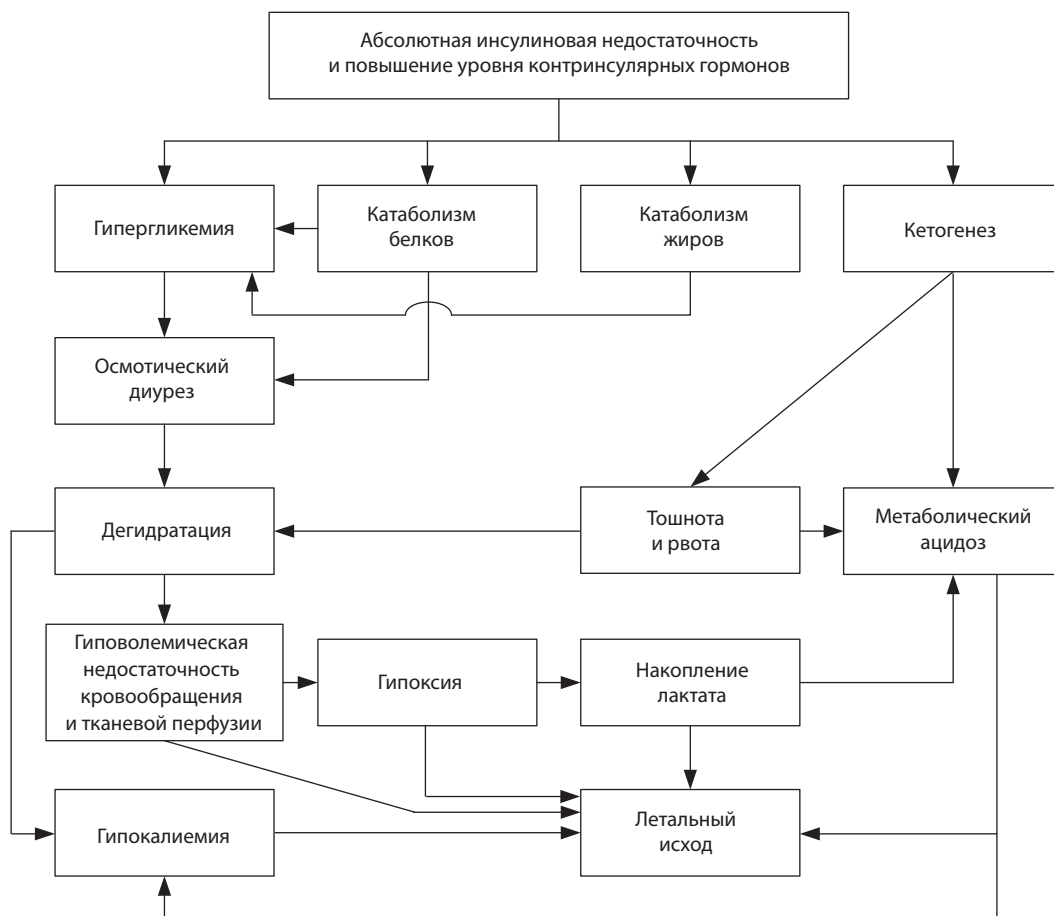


Рис. 5.14. Основные звенья патофизиологии диабетического кетоацидоза

глюкометры не определяют гликемию выше 25 ммоль/л, что затрудняет расчет осмолярности и скорректированного Na^+ (см. далее) и оценку эффективности терапии;

- анализ мочи на ацетон, при возможности — кетоновые тела в сыворотке 2 раза в сутки в первые 2 сут, затем 1 раз в сутки. При анурии повышение кетоновых тел можно диагностировать по анализу сыворотки: каплю неразведенной сыворотки помещают на тест-полоску для определения ацетонурии;
- общий анализ крови и мочи — исходно, затем 1 раз в 2 сут;
- натрий, калий плазмы — 2 раза в сутки (минимум); при необходимости — каждые 2 ч до купирования основных проявлений кетоацидоза, а затем — каждые 4–6 ч до полного выздоровления.

Для более точной оценки концентрации натрия рассчитывают скорректированный уровень натрия: измеренный $\text{Na}^+ + 1,6$ (глюкоза – 5,5)/5,5.

Пример: измеренный $\text{Na}^+ = 130$ мэкв/л, глюкоза крови = 40 ммоль/л.

Скорректированный $\text{Na}^+ = 130 + 1,6(40 - 5,5)/5,5 = 140$ мэкв/л.

Таким образом, в данном примере имеется не гипо-, а нормонатриемия.

- мочевины, креатинина сыворотки, хлориды, бикарбонат — исходно, затем 1 раз в 3 сут, при необходимости — чаще.
- гематокрит, газоанализ и рН — 1–2 раза в сутки до нормализации КЩС. При ДКА достаточно определить рН венозной крови;
- расчет анионной разницы (АР):

$$\text{АР} = (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-), \text{ мэкв/л.}$$

В норме АР = 12 мэкв/л, величина более 14–15 мэкв/л считается критерием метаболического ацидоза.

- определение осмолярности лабораторным методом или путем расчета по формуле:

$$\begin{aligned} \text{эффективная осмолярность} &= \\ &= 2 \times \text{Na}^+ + \text{глюкоза.} \end{aligned}$$

Пример: уровень $\text{Na}^+ = 145$ мэкв/л, глюкоза крови 35 ммоль/л. Эффективная осмолярность = $2 \times 145 + 35 = 325$ мосмоль/л.

В этой формуле используется величина Na^+ без коррекции. Нормальное значение осмолярности крови — 285–295 мосмоль/л.

- фосфор — только у пациентов с недостаточностью питания или хроническим алкоголизмом; при гипофосфатемии концентрацию фосфора целесообразно определять каждые 4 ч;
- почасовой контроль диуреза до устранения дегидратации или до восстановления сознания и произвольного мочеиспускания;
- контроль АД, пульса и температуры тела каждые 2 ч;
- контроль ЦВД;
- мониторинг ЭКГ или электрокардиография не реже 1 раза в сутки (электролитные нарушения, высокая вероятность безболевого инфаркта миокарда у больных СД);
- обследования, необходимые для исключения инфекционного процесса.

Лабораторные и клинические диагностические критерии ДКА с подразделением на степени тяжести даны в табл. 5.29.

ДКА необходимо дифференцировать с гипергликемическим состоянием, «голодным» кетозом, алкогольным кетоацидозом, а также с другими видами метаболического ацидоза с большой АР, например, лактат-ацидозом. При ДКА встречаются различные типы метаболического ацидоза, обычно с частичной респираторной компенсацией (гипервентиляция). Иногда исходный рН крови нормальный или даже повышенный, что зависит от дыхательной компенсации и метаболического алкалоза, вызванного частой рвотой или диуретиками. Примерно у 15% больных с ДКА гликемия не превышает 16 ммоль/л, например при алкогольной интоксикации. Алкогольный кетоацидоз у больного СД развивается, если на фоне злоупотребления алкоголем возникает гастрит или острый панкреатит с рвотой, которая мешает приему углеводов, либо если прием алкоголя накладывается на хронически недостаточное потребление углеводов или длительную декомпенсацию СД с истощением депо гликогена в печени. Особенностью алкогольного кетоацидоза при СД является исходная гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия, а также значительное

Таблица 5.29

Диагностические критерии диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного гипергликемического состояния (по Kitabchi et al., 2001)

Показатель	Диабетический кетоацидоз			Гиперосмолярное гипергликемическое состояние
	легкий	умеренный	тяжелый	
Гликемия, ммоль/л	> 13	> 13	> 13	> 30
pH артериальной крови	7,25–7,30	7,0–7,24	< 7,0	> 7,3
Уровень бикарбоната в сыворотке, мэкв/л	15–18	10–15	< 10	> 15
Кетоновые тела в моче	+	++	+++	Норма или слабо +
Кетоновые тела в сыворотке	↑	↑↑	↑↑↑	Норма или слабо ↑
Эффективная осмолярность сыворотки, мосмоль/л	Вариабельна	Вариабельна	Вариабельна	> 320
Анионная разница	> 10	> 12	> 14	< 12
Нарушение сознания и уровня бодрствования	Отсутствует	Отсутствует или сонливость	Сопор/кома	Сопор/кома

преобладание β-гидроксимасляной кислоты над ацетоуксусной, поэтому нитропруссидная реакция на кетоновые тела может быть ложно-отрицательной.

При ДКА, как правило, имеется стрессовый нейтрофильный лейкоцитоз, отнюдь не всегда указывающий на инфекцию (о ней достоверно говорит лишь лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$). Нормальная или пониженная температура тела при ДКА не исключает наличие острого инфекционного процесса.

У больных с ДКА часто отмечается повышение креатинина в сыворотке, в моче нередко обнаруживаются эритроциты и протеинурия. В сочетании с возможной олиго- и анурией, которые могут развиваться при большой длительности ДКА, сильном обезвоживании, гиповолемической недостаточности кровообращения и гипоперфузии почек, указанные признаки требуют дифференциального диагноза с почечной недостаточностью другого генеза. Если повышение креатинина вызвано исключительно недостаточным почечным кровотоком вследствие дегидратации, оно нормализуется в течение 2–3 дней на фоне восполнения дефицита жидкости и не указывает на самостоятельное поражение почек.

Транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы при ДКА может быть связано с протеолизом и часто встречающимся

субклиническим рабдомиолизом. В таких случаях для исключения инфаркта миокарда следует определить тропонин или КФК-МВ. При ДКА возможно умеренное повышение амилазы в *отсутствие* панкреатита, что в сочетании с описанной выше картиной ложного острого живота также служит вероятным источником диагностической ошибки.

Лечение. На догоспитальном этапе начинают инфузию 0,9% NaCl (при резко выраженной дегидратации — до 1 л), внутримышечно вводят 20 ЕД инсулина короткого действия (ИКД). Дальнейшее лечение проводится в ОРИТ. Больных с начальной стадией ДКА при сохраненном сознании, отсутствии тяжелой сопутствующей патологии или осложнений ДКА можно вести в условиях эндокринологического или терапевтического отделения. Компоненты терапии ДКА включают мероприятия, направленные на коррекцию основных патофизиологических нарушений, — инсулинотерапию, регидратацию, коррекцию электролитного баланса, устранение ацидоза, а также лечение заболевания, которое могло послужить причиной ДКА.

Заместительная инсулинотерапия — единственный вид этиопатогенетического лечения ДКА. Она направлена на прерывание тяжелых катаболических процессов, вызванных инсулиновой недостаточностью. Для достижения

оптимальной концентрации инсулина в сыворотке (50–100 мЕД/мл) требуется непрерывная инфузия 4–10 ЕД инсулина в час (в среднем 6 ЕД/ч). Такая концентрация инсулина в крови угнетает липолиз и кетогенез, способствует синтезу гликогена и тормозит продукцию глюкозы печенью. Подобная инсулинотерапия называется режимом малых доз. Необходимым условием инсулинотерапии в режиме малых доз является адекватная регидратация, которая способствует снижению гипергликемии и осмолярности, тем самым повышая чувствительность к инсулину. Режим малых доз позволяет лучше управлять гликемией и снизить риск гипогликемии, гипокалиемии, чем режим больших доз.

Как правило, инсулинотерапия ДКА проводится в виде длительной внутривенной инфузии. Вначале внутривенно болюсно (но медленно) вводят ИКД в дозе 0,15 ЕД/кг массы тела (нагрузочная доза), после чего переходят на непрерывную инфузию инфузоматом со скоростью 5–8 ЕД/ч (или 0,1 ЕД/кг/ч). Для предотвращения сорбции инсулина на пластике к раствору добавляют сывороточный альбумин человека или несколько миллилитров крови пациента. Для приготовления инфузионной смеси к 50 ЕД ИКД добавляют 2 мл 20% альбумина или 1 мл крови больного и доводят объем до 50 мл 0,9% NaCl.

Если инфузомата нет, возможен второй вариант внутривенной инсулинотерапии. Инфузионную смесь готовят из расчета 100 ЕД ИКД на каждые 100 мл 0,9% раствора NaCl (расчетная концентрация 1 ЕД/мл) и вводят с скоростью 0,1 мл/кг/ч. Однако даже если приготовить смесь с заведомо избыточным содержанием инсулина, точно учесть и скорректировать дозу введенного инсулина невозможно из-за сорбции существенной части (8–50%) дозы инсулина. Для устранения сорбции в инфузионный раствор лучше добавить белок (4 мл 20% альбумина или 2 мл крови пациента на каждые 100 мл). Если предварительно промыть систему 20 мл раствора инсулина с концентрацией 1 ЕД/мл, то сорбция становится пренебрежимо мала; однако следует помнить, что это доказано только для указанной концентрации инсули-

на в смеси и только для инфузионных пакетов и систем из полипропилена (не для стеклянных флаконов!). Даже после устранения сорбции описанный вариант внутривенной инсулинотерапии имеет следующие недостатки: коррекция малых доз ИКД по числу капель или миллилитров смеси требует постоянного присутствия персонала и тщательного подсчета, малые дозы трудно отмерить из-за слишком большой цены деления инфузионной емкости.

В связи с этим в отсутствие инфузомата предпочтителен третий вариант внутривенной инсулинотерапии: ИКД вводится один раз в час внутривенно болюсно, очень медленно шприцем в «резинку» инфузионной системы. Для удобства введения набирают нужное количество единиц ИКД (например, 6) в шприц на 2 мл и добирают до 2 мл 0,9% NaCl. При этом объем вводимой смеси увеличивается, что позволяет ввести инсулин медленно — за 2–3 мин. Обоснованность такого подхода подробно обсуждалась нами и другими авторами (см.: Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Неотложная эндокринология. МИА, 2008).

Если по каким-то причинам сразу наладить внутривенное введение инсулина невозможно, его первую инъекцию в дозе 20 ЕД делают внутримышечно. В ряде рекомендаций внутримышечное введение ИКД по 5–10 ЕД ежедневно приводится как альтернатива внутривенному, однако нельзя надеяться на хорошее и стабильное всасывание внутримышечно и подкожно введенного инсулина при наличии артериальной гипотонии, гиповолемии, прекомы и комы, которые сопровождаются нарушением микроциркуляции и, следовательно, всасывания инсулина. Вот почему внутримышечная инсулинотерапия проводится в относительно нетяжелых случаях ДКА (и никак не в условиях ОРИТ). Еще один фактор, затрудняющий внутримышечное введение, — это средства для введения: инсулиновые шприцы имеют встроенную короткую иглу, поэтому инъекция будет получаться чаще не внутримышечно, а подкожно. Кроме того, ежедневные подкожные или внутримышечные инъекции дискомфортны для больного, и если пациенту проводится внутривенное введение жидкостей (а оно проводится

всегда), мы рекомендуем внутривенную болюсную терапию ИКД («в резинку» инфузионной системы). Если через 2 ч после начала внутримышечного введения ИКД гликемия не снижается, необходимо переходить на внутривенную инсулинотерапию.

Инсулин дозируют в соответствии с гликемией, которую ежедневно определяют экспресс-методом. Если в первые 2–3 ч при адекватной скорости регидратации гликемия не снижается, то следующую дозу инсулина удваивают. При гликемии ниже 14–15 ммоль/л скорость инфузии инсулина снижают вдвое (примерно до 2–4 ЕД/ч). Уровень гликемии не следует снижать быстрее, чем на 5 ммоль/л/ч. Более быстрое снижение создает обратный осмотический градиент между внутри- и внеклеточным пространством, что чревато развитием отека мозга и легких. По этой причине, если скорость снижения гликемии приблизилась к 5 ммоль/л, следующую дозу инсулина уменьшают вдвое. Если же темп снижения гликемии превысил 5 ммоль/л/ч, следующее введение ИКД пропускают, продолжая контролировать уровень глюкозы в крови. С другой стороны, если гликемия снижается медленнее 3–4 ммоль/л/ч, это может указывать на недостаточную гидратацию или ухудшение функции почек, поэтому в таких случаях необходимо повторно оценить статус гидратации и уровень креатинина.

В первые сутки целесообразно снижать гликемию не более чем до 13–15 ммоль/л. После этого начинают инфузию 5–10% глюкозы, вводя по 3–4 ЕД ИКД внутривенно болюсно в «резинку» на каждые 20 г глюкозы (200 мл 10% или 400 мл 5% глюкозы). Введение глюкозы не является методом лечения ДКА как такового; оно служит для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности, если больной не может есть. После восстановления сознания не нужно несколько дней продолжать внутривенную инсулинотерапию. При улучшении состояния, стабилизации АД, гликемии не более 11–12 ммоль/л и $\text{pH} > 7,3$ переходят на подкожное введение ИКД, а внутривенное введение останавливают через 1–2 ч после первой подкожной инъекции. Больных СД 2, которые

до ДКА не получали инсулин, и у которых эпизод возник на фоне острого интеркуррентного заболевания, в дальнейшем нередко можно перевести на ПСП.

Регидратация. В первые сутки необходимо восполнить не менее половины дефицита жидкости. При типичном для ДКА исходно нормальном или сниженном уровне Na плазмы (< 145 мэкв/л) для регидратации применяется 0,9% NaCl, при гипернатриемии (≥ 150 мэкв/л) — 0,45% NaCl (гипотонический). Скорость регидратации составляет 1 л в 1-й час (с учетом жидкости, введенной на догоспитальном этапе), по 500 мл — во 2-й и 3-й час, по 250–500 мл в последующие часы. Возможна более медленная скорость регидратации: 2 л в первые 4 ч, еще 2 л в следующие 8 ч, в дальнейшем — по 1 л за каждые 8 ч, что быстрее восстанавливает уровень бикарбоната и устраняет АР. В любом случае скорость регидратации желательнее корректировать по показателю ЦВД: при ЦВД < 4 см водн. ст. — 1 л/ч, от 5 до 12 см водн. ст. — 0,5 л/ч, выше 12 см водн. ст. — 250–300 мл/ч. Объем вводимой за час жидкости при исходной резко выраженной дегидратации должен компенсировать и продолжающиеся потери жидкости с мочой, но не может превышать часовой диурез более чем на 500–1000 мл. Суммарный объем жидкости в первые 12 ч терапии не должен превышать 10% массы тела. По мере снижения гликемии и концентрации кетоновых тел в плазме будет уменьшаться осмотический компонент диуреза, что потребует своевременного снижения скорости инфузии. Перегрузка жидкостью может привести к отеку легких, особенно у пожилых и у кардиологических больных. Если регидратацию при ДКА начинают гипотоническим раствором (в редких случаях исходной гипернатриемии), то он вводится в меньших объемах, из расчета примерно 4–14 мл/кг массы тела в час.

При гиповолемическом шоке, когда введения 0,9% NaCl недостаточно для нормализации АД и восстановления тканевой перфузии (т.е. при систолическом АД стойко ниже 80 мм рт. ст. или ЦВД менее 4 см водн. ст.), показана инфузия коллоидных растворов, увеличивающих объем циркулирующей жидкости.

Коррекция электролитных нарушений. Суммарный дефицит калия в организме может составлять от 25 до 75 г, причем, несмотря на его выраженный внутриклеточный дефицит, исходная концентрация калия в крови может быть нормальной или повышенной. По мере введения инсулина, регидратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза калий массивно поступает в клетку вместе с глюкозой в обмен на ионы водорода, а также продолжает выводиться с мочой. Существенного падения уровня калия можно ожидать (даже при исходно нормальном уровне) через 3–4 ч после начала введения жидкости и инсулина, когда появляется тенденция к нормализации рН. При ДКА даже тяжелая гиперкалиемия (> 6,5 мэкв/л) быстро уменьшается в ходе инсулинотерапии и регидратации; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нефропатией.

При исходной гипокалиемии лечение начинают именно с введения калия, а инсулинотерапию откладывают до повышения калия минимум до 3,3 мэкв/л. Лабораторно подтвержденная гипокалиемия является показанием к осторожному введению калия даже при наличии олиго- и анурии. В отсутствие анурии, уже при концентрации калия < 5,5 мэкв/л непрерывную инфузию калия начинают с самого начала инсулинотерапии (самое позднее — вместе с вторым литром жидкости), стремясь поддерживать его в пределах от 4 до 5 мэкв/л. Если уровень калия неизвестен, внутривенное капельное введение 4% КСI начинают не позднее чем через 2 ч после начала инсулинотерапии, под контролем диуреза и ЭКГ, следя за возможным появлением признаков гиперкалиемии. В первый час вводится не более 3 г калия, затем — по 1,5–2,25 г (в среднем 1,5 г) КСI. Потребность в калии зависит от уровня рН (табл. 5.30).

Клинические проявления дефицита фосфатов (слабость скелетной и дыхательной мускулатуры, гемолитическая анемия, систолическая дисфункция миокарда) при ДКА довольно редки и могут возникать лишь при уровне фосфора в крови менее 0,35 ммоль/л. Рутинное введение фосфатов не показано. Фосфат калия в количестве 20–30 мэкв/л назначают лишь при резко

выраженной гипофосфатемии, анемии, тяжелой сердечной или дыхательной недостаточности. Введение магния не входит в международные рекомендации по лечению ДКА.

Таблица 5.30

Скорость введения препаратов калия при диабетическом кетоацидозе

K ⁺ плазмы, мэкв/л	Скорость введения КСI (г/ч)*		
	при рН < 7,1	при рН > 7,1	без учета рН, округленно
< 3	3,25	2,5	3
3–3,9	2,5	2,0	2
4–4,9	2,0	1,1	1,5
5–5,9	1,5	0,75	1,0
> 6	Препараты калия не вводить		

* В 100 мл 4% раствора КСI содержится 4 г хлорида калия.

Коррекция ацидоза. Этиологическим лечением данного вида ацидоза является заместительная инсулинотерапия. Адекватная инсулинотерапия подавляет липолиз и кетогенез, способствует метаболизму уже имеющихся кетоновых тел, поэтому в большинстве случаев автоматически устраняет ацидоз. Активная регидратация уменьшает метаболический ацидоз за счет нормализации гемодинамики, в том числе почечного кровотока. Что же касается коррекции собственно КЩС, то рутинное введение щелочных растворов не рекомендуется по следующим причинам. Даже при наличии выраженного ацидоза крови в спинномозговой жидкости длительное время сохраняются близкие к нормальному рН и уровни бикарбоната, а концентрации кетоновых тел и глюкозы в ликворе значительно ниже, чем в плазме. Введение щелочей может усугубить гипокалиемию, усилить внутриклеточный ацидоз (хотя рН крови при этом может повышаться), вызвать гипокальциемию, замедлить устранение кетоза из-за изменения метаболизма кетоанионов, нарушить диссоциацию оксигемоглобина с последующей гипоксией, вызвать «парадоксальный» ацидоз ликвора с развитием отека мозга. «Парадоксальный» ацидоз спинномозговой

жидкости развивается из-за того, что введение бикарбоната увеличивает $p\text{CO}_2$ крови; CO_2 проникает через гематоэнцефалический барьер легче, чем бикарбонат, повышая концентрации H_2CO_3 в ликворе и усиливая ацидоз ЦНС. Доказано, что назначение бикарбоната натрия при ДКА не снижает смертность.

С учетом этого, показания к применению бикарбоната натрия при ДКА довольно узки: его можно вводить лишь под контролем газового состава крови, калия и натрия и только при $p\text{H}$ крови менее 7,0 и/или уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л, особенно при наличии сосудистого коллапса или угрожающей жизни гиперкалиемии. При $p\text{H}$ 6,9–7,0 вводится 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2% р-ра внутривенно медленно, за 1 ч), при более низком $p\text{H}$ — 8 г бикарбоната (400 мл 2% р-ра за 2 ч). На фоне терапии бикарбонатом уровень $p\text{H}$ и калия определяют каждые 2 ч, при необходимости ($p\text{H} < 7,0$) введение повторяют. При уровне калия $< 5,5$ мэкв/л на каждые 4 г вводимого бикарбоната натрия следует дополнительно добавлять 0,75–1 г КСl. Если КЩС не определялось, то риск введения щелочей вслепую намного превышает потенциальную пользу.

Трисамин — ощелачивающее средство, широко использующееся в интенсивной терапии в Европе и России, но не в США. Двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования этого препарата при ДКА не проводились, и вопрос о целесообразности его применения, как и других буферных растворов, при ДКА не решен. Большинство авторов склоняется к тому, чтобы применять буфер лишь при $p\text{H} < 7,1$.

Неспецифические интенсивные мероприятия при ДКА включают обеспечение дыхательной функции, при $p\text{O}_2 < 80$ мм рт. ст. — кислородотерапию; при спутанности или потере сознания, а также при рвоте — установку назогастрального зонда для аспирации содержимого; если пациент не мочится в течение 3 ч после поступления — установку катетера в мочевого пузыря для почасовой оценки водного баланса; профилактику тромбоза малыми дозами гепарина (главным образом у больных старческого

возраста; при глубокой коме; при выраженной гиперосмолярности). При лихорадке обязательно назначают антибиотики широкого спектра действия, даже если очаг инфекции не найден, так как гипертермия при ДКА всегда свидетельствует о наличии инфекции. Необходимо иметь высокую настороженность для выявления и лечения заболеваний, часто сопутствующих ДКА, — инфекций, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, сепсиса, тромбоза глубоких вен, гнойно-воспалительных процессов.

Критерии разрешения ДКА и окончания терапии — это снижение гликемии до ≤ 11 ммоль/л и коррекция как минимум двух из трех показателей КЩС — бикарбонат ≥ 18 мэкв/л, $p\text{H}$ венозной крови $\geq 7,3$ и $\text{AP} \leq 14$ мэкв/л. Следы кетонных тел в моче могут сохраняться еще 2–3 дня и при хороших показателях гликемии.

Питание пациента после выведения из ДКА. Раннее начало приема пищи уменьшает риск гипогликемии. После восстановления сознания, способности глотать, в отсутствие тошноты и рвоты показано дробное питание с достаточным количеством углеводов и умеренным количеством белка (каши, картофельное пюре, хлеб, бульон, нежирные фрикадельки, омлет), с дополнительным подкожным введением ИКД по 4–8 ЕД на прием пищи. Если нет показаний к парентеральному введению жидкости, то перорально дают обычную воду и несладкий чай. Через 1–2 сут после начала приема пищи, если нет выраженной патологии ЖКТ, можно перейти на обычное питание. Гипокалорийная диета, ограничение белков и жиров нецелесообразны, так как после периода массивного катаболизма пациент особенно нуждается в адекватном поступлении калорий и питательных веществ.

Прогноз. Летальность при ДКА достигает 2–14%. У детей и подростков с СД 1 в России она составляет 7–19%; данных по взрослым российским больным СД недостаточно.

5.2.9.2. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) — острая метаболическая деком-

пенсация СД, которая характеризуется отсутствием кетоза и ацидоза, резко выраженной гипергликемией (как правило, > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией. По данным зарубежных авторов, ГГС встречается примерно в 6–10 раз реже, чем ДКА. В России его диагностируют крайне редко, отечественные эпидемиологические данные отсутствуют. Хотя пусковые факторы, патофизиология, клиника и лечение ДКА и ГГС во многом сходны, ГГС имеет важные особенности и должен диагностироваться отдельно. Чаще ГГС развивается у пожилых больных СД 2; у молодых оно наблюдается относительно редко, хотя возможно и при СД 1.

Этиология и патогенез. Основные факторы риска ГГС — пожилой возраст, женский пол, примерно в 20–33% — впервые выявленный СД. Как и при ДКА, важнейшими пусковыми факторами служат состояния, ведущие к обезвоживанию и инсулиновой недостаточности, — инфекционные заболевания (30–60% случаев), особенно с лихорадкой, рвотой и диареей, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острая абдоминальная патология, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гиперкортицизм), перитонеальный диализ, хирургические вмешательства, травмы и физические воздействия — например, тепловой удар или гипотермия от переохлаждения. Причиной 5–15% случаев ГГС является невыполнение пациентами рекомендаций по лечению СД. Провоцирующим фактором может также быть прием больших доз β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, диазоксиды, иммуносупрессантов, фенитоина, аналогов соматостатина, симпатомиметиков и особенно стероидов. К нарастанию обезвоживания и гипергликемии ведет и неверная рекомендация, которую больной СД нередко получает от врача, — ограничивать потребление жидкости при жажде.

Патогенез ГГС до конца неясен. При наличии сходных пусковых факторов инсулиновая недостаточность при ДКА ведет к гипергликемии в сочетании с кетоацидозом, а при ГГС — только к гипергликемии без кетоацидоза. Воз-

можно, в условиях относительной инсулиновой недостаточности секреции инсулина еще хватает для подавления кетогенеза, но недостаточно для подавления продукции глюкозы печенью. Еще одним возможным объяснением высокой гликемии и гиперосмолярности без кетоацидоза является то, что гиперосмолярность и дегидратация сами по себе ингибируют липолиз и кетогенез. Кроме того, при ГГС имеет место более низкий, чем при ДКА, уровень СТГ, который обладает липолитическим действием и увеличивает концентрации СЖК и кетоновых тел в крови. Естественно, что нормальный уровень кетоновых тел при ГГС сопровождается отсутствием ацидоза.

Гиперосмолярность связана с присутствием в крови высокоосмотических соединений, самыми важными из которых являются глюкоза и натрий. Они слабо проникают внутрь клеток, оставаясь преимущественно во внеклеточном пространстве. В результате формируется осмотический градиент с выходом жидкости из клеток и выраженной внутриклеточной дегидратацией. Высокая осмолярность плазмы и дегидратация при ГГС развиваются вследствие длительного осмотического диуреза и недостаточного приема жидкости: как правило, больные пожилого и старческого возраста не замечают постепенное нарастание дегидратации, поскольку ощущение жажды у них снижено. Усилению дегидратации и повышению осмолярности способствуют вышеуказанные пусковые факторы. Дефицит воды в организме при ГГС составляет 100–200 мл/кг массы тела, т.е. в 1,5–2 раза больше, чем при ДКА; соответственно, чаще встречается гиповолемическая недостаточность кровообращения с резким снижением тканевого кровотока, в первую очередь почечного. Уменьшение почечной перфузии вместе с нередко исходно имеющимся у этих больных нарушением функции почек ведет к дальнейшему повышению гиперосмолярности.

Гипернатриемия при ГГС обусловлена компенсаторной гиперпродукцией альдостерона в ответ на дегидратацию, при этом, в отличие от ДКА, натрий не выводится вместе с кетоновыми телами. Содержание натрия повышает-

ся и в спинномозговой жидкости; усиливается поступление ионов натрия из клеток мозга в ликвор и обратный поток ионов калия. Возникающее нарушение мембранного потенциала нейронов, резкая внутриклеточная дегидратация, гипоксия ведут к появлению психоневрологической симптоматики. Несмотря на гипернатриемию, массивное выведение натрия с мочой создает дефицит натрия в организме (5–13 мэкв/кг массы тела). Иногда исходный уровень натрия нормальный или даже сниженный, чаще при сверхвысокой гипергликемии. Остальные патофизиологические события при ГГС аналогичны таковым при ДКА.

Клиническая картина ГГС развивается медленнее, чем ДКА, обычно за несколько дней или недель. Она характеризуется крайней степенью дегидратации (выраженная сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи, мягкость глазных яблок при пальпации). Однако если ГГС возникает на фоне сепсиса, кожные покровы могут быть теплыми и влажными. Ранним признаком дегидратации является тахикардия, позднее присоединяется артериальная гипотония, затем недостаточность кровообращения нарастает вплоть до гиповолемического шока, при этом гипоперфузия почек ведет к олиго- и анурии после периода массивной полиурии. Если анурия сохраняется, несмотря на адекватную регидратацию, следует предположить иной генез почечной недостаточности.

При ГГС нет классических клинических симптомов кетоацидоза, таких как тошнота и рвота, дыхание Куссмауля и запах ацетона. Однако тошнота и рвота могут быть вызваны другими заболеваниями, в частности теми, которые спровоцировали развитие ГГС. Так же, как и при ДКА, температура тела может быть нормальной или даже сниженной, что не исключает инфекции. Особенность клинической картины ГГС — относительно частое наличие полиморфной неврологической симптоматики в виде судорог, речевых нарушений, двустороннего спонтанного нистагма, мышечного гипертонуса, парезов и параличей, гемианопсии, вестибулярных нарушений, других очаговых патологических симптомов и т.д. Эта симптоматика не укладывается в какой-либо четкий

синдром, неустойчива, изменчива и исчезает после выведения из ГГС. Нарушение сознания при ГГС встречается чаще, чем при ДКА, — практически у всех больных: легкая спутанность, сонливость — 40–50%, сопор — 27–54% больных, собственно кома — не более 10%. Степень нарушения сознания зависит от величины гиперосмолярности плазмы и, соответственно, гипернатриемии ликвора. Психические расстройства при ГГС могут проявляться не только в виде оглушенности, сопора, комы, но и нередко в виде делирия. Наличие сопора или комы при отсутствии явного повышения эффективной осмолярности (< 320 мосмоль/л) заставляет искать другую причину нарушения сознания, например, внутрисосудистое кровоизлияние. При ГГС нередко встречается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоэмболии.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Ввиду возможности сочетания ДКА и ГГС лабораторный контроль при обоих типах ком проводится одинаково с обязательным расчетом осмолярности. Кроме того, и ДКА, и ГГС, особенно при выраженной гипотензии и гипоксии, могут осложняться лактат-ацидозом (см. далее), резко ухудшающим прогноз, поэтому уровень лактата в крови желательнее определять во всех случаях острой декомпенсации СД. Особое внимание при сверхвысокой гликемии следует обращать на расчет скорректированного натрия (см. п. 5.2.9.1), так как от него зависит выбор жидкости для инфузии. В связи с тем, что при ГГС чаще, чем при ДКА, развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, целесообразно определять показатели гемостаза. Больных с ГГС следует тщательно обследовать на предмет возможных инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний (обязательна пальпация лимфоузлов) и сердечно-сосудистых катастроф. При наличии неврологической симптоматики показания к КТ головного мозга остаются дискутабельными; в целом она показана в отсутствие улучшения после нескольких часов терапии.

Лечение ГГС проводится в ОРИТ в основном по тем же принципам, что и при ДКА, и заключается в массивной регидратации, ко-

торая является краеугольным камнем терапии, внутривенной инсулинотерапии, коррекции электролитного баланса, лечения сопутствующих состояний. Однако эти мероприятия имеют ряд особенностей. Ввиду более выраженной дегидратации (суммарный дефицит воды в организме составляет от 8 до 12 л) и гипотензии начальный объем инфузии должен быть больше, чем при ДКА: в 1-й час вводится 1–1,5 л жидкости, в 2-й и 3-й час — по 0,5–1 л, в последующие часы — по 300–500 мл. Скорость регидратации корректируется так же, как при ДКА. Больным старческого возраста или имеющим сердечно-сосудистую патологию требуется несколько меньшая скорость инфузии под контролем ЦВД.

При гиповолемическом шоке вначале вводят 1 л 0,9% NaCl или коллоидные растворы. Выбор инфузионной жидкости при ГГС без выраженной артериальной гипотонии — изотонический или гипотонический раствор NaCl — остается предметом дискуссии. При гиперосмолярности 0,9% NaCl является гипотоничным по отношению к внеклеточной жидкости и поэтому остается во внеклеточном пространстве, возмещая лишь внеклеточный дефицит; применение гипотонического раствора NaCl позволяет равномерно возмещать как вне-, так и внутриклеточный дефицит жидкости. Большинство авторов рекомендуют начинать регидратацию с 1 л изотонического раствора NaCl в первый час, переходя затем на гипотонический (0,45%) или продолжая введение изотонического раствора в зависимости от уровня натрия в плазме. При уровне скорректированного Na^+ 145–165 мэкв/л регидратацию проводят 0,45% NaCl, который легко можно приготовить, вдвое разбавив изотонический раствор стерильной дистиллированной водой. При снижении уровня скорректированного Na^+ до < 145 мэкв/л регидратацию продолжают 0,9% NaCl. При уровне скорректированного Na^+ > 165 мэкв/л введение солевых растворов противопоказано, и регидратацию проводят 2% раствором глюкозы (который также можно приготовить из 5% раствора путем двойного разведения). Глюкозу в виде 5% раствора добавляют к инфузии после снижения гликемии

до уровня ≤ 16 ммоль/л, т.е. несколько раньше, чем при ДКА.

Гликемию ни в коем случае не следует снижать быстрее чем на 5 ммоль/л/ч, а осмолярность сыворотки должна уменьшаться не более чем на 3–5 мосмоль/л/ч. Более резкое снижение противопоказано из-за осмотического дисбаланса между вне- и внутриклеточным пространством и вероятности отека мозга. Сама по себе адекватная регидратация при ГГС заметно снижает гликемию. В связи с этим, а также с учетом относительно высокой чувствительности к инсулину при ГГС, в начале инфузионной терапии инсулин совсем не вводят или назначают в очень малых дозах — ежечасно внутривенно 0,5–2 ЕД и никогда более 4 ЕД. Если через 4–5 ч от начала регидратации, после снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, то переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения ДКА. Некоторые авторы с самого начала используют стандартную дозу инсулина — 0,1 ЕД/кг/ч. Мы предпочитаем применять очень малые дозы инсулина через 1–2 ч после начала регидратации, если используется гипотонический раствор, и стандартные малые дозы с самого начала регидратации — если используется изотонический раствор NaCl.

Остальные терапевтические мероприятия при ГГС проводятся, как при ДКА. Коррекция гипокалиемии при ГГС обычно требует больших количеств калия, чем при ДКА, ввиду более выраженного дефицита этого электролита в организме.

Профилактика ДКА и ГГС. Меры по профилактике вытекают из наиболее частых причин и пусковых факторов.

1. Обучение больных СД (и их родственников) самостоятельно и своевременно распознавать нарастающую декомпенсацию на основании симптомов, самоконтроля гликемии и кетоновых тел в моче, оказывать себе первую помощь (прием достаточного количества жидкости, увеличение дозы инсулина, своевременное обращение к врачу).

2. Просвещение населения в целом в отношении СД (для своевременного обращения при впервые выявленном СД).

3. Повышение уровня знаний врачей всех специальностей о диагностике и лечении ДКА и ГГС.

Прогноз. Летальность при ГГС составляет 12–15%, при позднем начале терапии достигая 60%. Сочетание гиперосмолярности с ДКА ухудшает прогноз.

5.2.9.3. Наиболее распространенные ошибки в диагностике и лечении кетоацидоза и гиперосмолярного состояния

Наиболее грубой ошибкой является неизмерение гликемии и ацетонурии любому больному, находящемуся в бессознательном состоянии, что нередко приводит к постановке ошибочных диагнозов типа «острого нарушения мозгового кровообращения», «комы неясной этиологии».

Симптомы острого живота, нередко наблюдающиеся при ДКА, иногда с одновременным повышением амилазы в сыворотке и лейкоцитозом, могут привести к диагностической ошибке, вследствие которой пациент с ДКА госпитализируется в инфекционное или хирургическое отделение. Вот почему всегда, когда у больного СД появляется один или несколько из следующих симптомов — тошнота, рвота, боли в животе — нужно сразу же определить гликемию и ацетонурию. ДКА как таковой не сопровождается повышением температуры, поэтому при лихорадке указывает на наличие инфекционного или воспалительного процесса. В такой ситуации повышение уровня С-реактивного белка имеет большее диагностическое значение, чем лейкоцитоз.

Из других ошибок, связанных с лабораторными анализами, можно отметить ложное повышение креатинина при его определении с пикратом или методом колориметрии (возможна перекрестная реакция с ацетоуксусной кислотой при использовании некоторых лабораторных методик). При резко выраженной гиперлипидемии возможно ложное занижение концентраций электролитов и глюкозы в плазме. Повышение концентрации калия в сыворотке при ДКА не всегда свидетельствует о почечной недостаточности.

К наиболее частым терапевтическим ошибкам относятся следующие.

1. Отмена или неназначение инсулина, если больной не может принимать пищу (при отсутствии аппетита, тошноте, рвоте). ДКА — всегда следствие инсулиновой недостаточности, поэтому инсулин нужен не только для усвоения углеводов пищи, но и для регуляции метаболизма вне приема пищи.

2. Назначение только ИКД дробно в течение суток с такими интервалами, которые не обеспечивают стабильной концентрации инсулина в крови (например, введение более 4–5 ч).

3. Использование режима больших доз инсулина (20 и более единиц одномоментно), что чревато резким снижением гликемии и осмолярности, развитием отека мозга или респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), а также угрожающей жизни гипокалиемии.

4. Попытки устранить начинающийся ДКА с помощью диетических мероприятий.

5. Введение глюкозы с самого начала терапии ДКА. Углеводы, в том числе простые, будут самостоятельным лечебным средством лишь при голодном кетозе. Он не относится к понятию «ДКА» и наблюдается у больных СД и у здоровых лиц при недостаточном потреблении углеводов с пищей. Для коррекции «голодного ацетона» при СД достаточно расширить питание за счет медленноусвояемых углеводов.

6. Недостаточный объем инфузии.

7. Применение форсированного диуреза вместо регидратации. Кетоновые тела нельзя эффективно вывести из организма с помощью обычного принципа детоксикации. Они имеют эндогенное происхождение и могут быть устранены только с помощью инсулинотерапии. Применение диуретиков одновременно с введением жидкостей только замедлит восстановление водного баланса. Неврологические симптомы при ГГС иногда ошибочно трактуют как признаки начинающегося отека мозга и вместо регидратации проводят форсированный диурез, что резко ухудшает состояние больного.

8. Избыточная регидратация, которая особенно нежелательна при лечении детей, взрослых с нарушением функции почек и пожилых

пациентов с ранее не диагностированной сердечной недостаточностью.

9. Регидратация 0,45% (гипотоническим) NaCl в сочетании с ошибочным одновременным введением более высоких доз инсулина (6–8 ЕД/ч и более); при этом осмолярность резко снижается, создается обратный осмотический градиент с развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых и отека мозга.

Соблюдение описанных правил регидратации, коррекции электролитного баланса и КЩС требует тщательного контроля соответствующих показателей и динамичной, дифференцированной коррекции скорости инфузии растворов, содержащих различные компоненты (изо- и гипотонический раствор NaCl, калий, глюкоза, редко — бикарбонат) в зависимости от лабораторных и клинических параметров. В связи с этим растворы с фиксированным соотношением электролитов (раствор Рингера, Ацесоль, Дисоль и др.) не используются для терапии метаболического ацидоза и не имеют преимущества перед бикарбонатом натрия. Не следует использовать и гемодез, в который входит повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), запрещенный к использованию из-за специфической фармакологической активности и токсичности.

В табл. 5.31 представлены основные осложнения терапии ДКА и ГГС. Более подробно об их профилактике, диагностике и тактике лечения см. в руководстве В.В. Потемкина, Е.Г. Старостиной «Неотложная эндокринология» (2008).

5.2.9.4. Молочнокислый ацидоз

Молочнокислый ацидоз (лактат-ацидоз) — метаболический ацидоз с большой АР (≥ 10) и уровнем лактата в крови более 4 ммоль/л (по некоторым определениям — более 2 ммоль/л). Ввиду того, что это состояние часто остается не диагностированным, точных данных о его частоте нет.

Метаболический ацидоз с повышением уровня лактата в крови развивается в результате избыточного синтеза или замедленного выведения лактата из организма, либо при

Таблица 5.31

Осложнения, возникающие при ДКА и ГГС и в ходе их лечения

Осложнение	Причины, способствующие факторы или условия возникновения
Гипогликемия	Введение избыточной дозы инсулина, в том числе применение «режима больших доз» Недостаточно частый контроль гликемии Несоблюдение критериев начала инфузии 5% глюкозы Позднее начало перорального питания, дефицит углеводов в пище
Гипокалиемия	Начало инсулинотерапии при низконормальном уровне калия в сыворотке Недостаточный мониторинг уровня калия Позднее начало и малая скорость инфузии калия при нормо- и гипокалиемии Применение больших доз бикарбоната натрия или трисамина
Отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых	Избыточный объем инфузии, слишком быстрое снижение гликемии и осмолярности плазмы (введение избыточных доз инсулина или избыточного объема гипотонического раствора NaCl, недостаточно частое определение осмолярности)
Отек мозга	Возможен при нелеченом кетоацидозе Слишком быстрое снижение гликемии и/или осмолярности плазмы (введение избыточных доз инсулина или избытка гипотонического раствора NaCl, недостаточно частый перерасчет осмолярности) Избыточное введение бикарбоната натрия
Гиперхлоремический ацидоз	Перегрузка раствором NaCl
Рабдомиолиз	Возможно, катаболизм белка как следствие инсулиновой недостаточности
Острые артериальные и венозные тромбозы и тромбоэмболии	Дегидратация, повышение вязкости крови и гематокрита, усиление свертываемости, характерные для нелеченого кетоацидоза и гиперосмолярного состояния

комбинации обоих факторов. При СД встречаются разные типы лактат-ацидоза: чаще тип В1 (декомпенсация СД, почечная недостаточность), реже В2 (применение бигуанидов) и А (сопутствующая тяжелая гипоксия любой этиологии). Лактат-ацидоз более типичен для старшего возраста, когда он, как правило, имеет смешанную этиологию (тип А + тип В). Его развитию способствуют факторы, связанные с общим состоянием пациента и сопутствующими заболеваниями: 1) гиперлактатемия характерна для самого декомпенсированного СД; 2) накопление лактата провоцируется тканевой гипоксией, при которой тормозится аэробный и активируется анаэробный гликолиз с накоплением лактата; 3) снижение выведения лактата через почки. Таким образом, лактат-ацидоз у больных СД может развиваться без приема бигуанидов, обычно при инсулиновой недостаточности и тяжелой сопутствующей патологии — острой и хронической почечной недостаточности (80–90% случаев), сердечной недостаточности и атеросклеротической обструкции периферических сосудов, реже печеночной недостаточности, тяжелых инфекциях, интоксикациях, в том числе алкогольной, старческого возраста и других предрасполагающих факторов. Лактат-ацидоз типа А может присоединяться к ДКА и ГГС. При соблюдении противопоказаний к применению метформина частота лактат-ацидоза на фоне его приема практически не превышает популяционную.

Лактат-ацидоз отрицательно влияет на миокард, снижая его реакцию на катехоламины, порог возникновения фибрилляции и сократимость. Это увеличивает вероятность развития острой сердечной недостаточности и тяжелых аритмий, которые вместе с выраженной периферической вазодилатацией ведут к гипотонии, коллапсу и остановке сердца. При лактат-ацидозе падает почечная и печеночная перфузия, усиливается кровоток в ЦНС, повышается активность симпатической нервной системы.

Клиническая картина лактат-ацидоза неспецифична и вначале напоминает декомпенсацию СД или усилившиеся побочные эффекты метформина: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, слабость, нарастающая

жажда, холодные конечности, АГ, тахикардия. Единственный относительно специфический симптом, который должен насторожить врача, — боли в мышцах, вызванные накоплением молочной кислоты, которые могут появиться задолго до ухудшения общего состояния больного. Выраженный ацидоз с жаждой, гипервентиляцией, впоследствии — с дыхательной недостаточностью, спутанностью сознания и в конечном итоге комой может развиваться весьма быстро — за несколько часов.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

В норме уровень лактата в венозной крови в течение дня колеблется от 0,5 до 2,2 ммоль/л (до 1,2 ммоль/натощак), в артериальной — от 0,5 до 1,6 ммоль/л. Диагностическим критерием лактат-ацидоза является показатель выше 4,0–5,0 мэкв/л. Диагноз лактат-ацидоза вероятен и при уровне лактата от 2,2 до 5 мэкв/л и рН артериальной крови менее 7,25. Для точного определения лактата анализ следует проводить не позднее чем через 4 ч после взятия крови, храня и транспортируя пробы на холоде. Подспорьем в диагностике служит низкий уровень бикарбоната (≤ 18 мэкв/л) в сочетании с высокой АР (≥ 10 –15 мэкв/л) (при подсчете необходима коррекция на гипоальбуминемию, которая может маскировать АР). Гликемия при лактат-ацидозе может быть любой, но чаще высокой. Из-за снижения почечного кровотока или почечной недостаточности иного генеза при лактат-ацидозе, как правило, повышаются уровни креатинина и мочевины, нередко — калия в крови.

В плане дифференциальной диагностики необходимо исключить в первую очередь ДКА (кетонные тела в крови или моче) и уремический ацидоз (повышение уровня креатинина в сыворотке), хотя лактат-ацидоз может быть следствием поражения почек (например, диабетической нефропатии), существовать одновременно с уремией и сам может привести к почечной недостаточности. Кроме того, лактат-ацидоз может присоединяться к уже имеющимся ДКА или ГГС, значительно утяжеляя прогноз.

Лечение. На догоспитальном этапе обеспечивают проходимость дыхательных путей, при необходимости проводят мероприятия по улуч-

шению функции внешнего дыхания и начинают введение изотонического раствора NaCl для восстановления тканевой перфузии. Дальнейшее лечение проводится в ОРИТ и направлено на выведение из организма лактата и метформина (если пациент его принимал), борьбу с шоком, гипоксией, ацидозом и электролитными нарушениями и лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной лактат-ацидоза. Из-за высокой опасности тяжелых аритмий необходим кардиомониторинг; лабораторные показатели определяются, как при ДКА.

Если лактат-ацидоз развивается на фоне острой передозировки метформина, назначают энтеросорбенты. Борьба с шоком, гипотонией, тканевой гипоксией проводится по общим для интенсивной терапии правилам. Устранению избытка CO₂ способствует искусственная гипервентиляция (целевое pCO₂ 25–30 мм рт. ст.). Для уменьшения образования лактата и усиления синтеза гликогена проводится внутривенная инфузия инсулина по 2–5 ЕД/ч и глюкозы по 5–12,5 г/ч, однако улучшение исходов при этом не доказано.

Проблема коррекции лактат-ацидоза щелочными растворами не решена. Натрия бикарбонат применяется только при pH менее 7,0, в малых дозах и с крайней осторожностью (100 мл 4% раствора однократно внутривенно капельно, очень медленно). Его чаще назначают при лактат-ацидозе нетоксической этиологии. Для выведения избытка CO₂, образующегося при введении бикарбоната, рекомендуется увеличить минутную вентиляцию. Применение натрия дихлорацетата не влияет на показатели гемодинамики и выживаемость. Данные по эффективности и безопасности трисамина при лактат-ацидозе отсутствуют, поэтому в этой ситуации он не показан.

Если лактат-ацидоз развился на фоне приема метформина, интенсивная терапия не даст эффекта без выведения избытка метформина и лактата из организма — гемодиализа с использованием безлактатного буфера.

Профилактика лактат-ацидоза у больных СД заключается в соблюдении противопоказаний к назначению метформина, контроле уровня лактата у больных группы риска, адекват-

ном лечении заболеваний, ведущих к гипоксии, и компенсации СД.

Прогноз. Летальность при лактат-ацидозе достигает 88%. Если уровень лактата под влиянием терапии нормализуется (< 2 ммоль/л) в первые сутки, то выживаемость составляет 100%, если в первые 24–48 ч — 78%, если нормализация достигается после 48 ч, выживаемость составляет всего 14%.

5.2.9.5. Гипогликемия и гипогликемическая кома

Гипогликемия может возникать:

1. Под действием некоторых лекарственных средств (инсулин, ПСП групп сульфонилмочевины и глинидов, дизопирамид, пентамидин, некоторые противомаларийные препараты), интоксикаций (этиловым спиртом, салицилатами и др.).
2. При наличии инсулиномы — опухоли из β-клеток островков поджелудочной железы.
3. При гиперплазии островков поджелудочной железы (микроаденоматоз и незидиобластоз).
4. При различных заболеваниях и синдромах, сопровождающихся изменением процессов глюконеогенеза в печени, утилизации глюкозы периферическими тканями или концентрации инсулина и/или инсулиноподобных факторов в крови:
 - 4.1) хронической сердечной, почечной, печеночной недостаточности;
 - 4.2) септическом шоке;
 - 4.3) снижении функции эндокринных желез (гипотиреозе, надпочечниковой, гипофизарной и эндокринной полигландулярной недостаточности);
 - 4.4) больших (обычно более 5 см в диаметре) опухолях (как доброкачественных, так и злокачественных — например, при мезенхимальных опухолях, гепатоме, адренокортикобластоме, эпителиальных опухолях ЖКТ и мочеполовой системы, лимфомах и др.);
 - 4.5) синдроме инсулинорезистентности типа В (наличии аутоантител к рецепторам инсулина) и др.

5. Вследствие изменения всасывания углеводов пищи — после операций на желудке, а также реактивная гипогликемия при употреблении богатой легкоусвояемыми углеводами пищи.

Гипогликемии, которые развиваются при состояниях, перечисленных под пунктами 2, 3 и 4.4, обусловлены усилением образования инсулина или инсулиноподобных факторов, иногда их условно называют «органическими». Остальные виды гипогликемии — функциональные — редко бывают тяжелыми.

Клиническая картина гипогликемии и мероприятия по неотложной помощи сами по себе практически не зависят от вызвавшей ее причины. Чаще всего гипогликемия с потерей сознания возникает при СД и инсулиномах.

Гипогликемия при сахарном диабете. Единого определения гипогликемии не существует. В отсутствие СД гипогликемией считается снижение концентрации глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с определенной клинической симптоматикой или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптомов. К больным СД это определение применимо не всегда, так как некоторые из них не ощущают снижение гликемии даже до менее 2 ммоль/л, в то время как другие (длительно декомпенсированные) чувствуют симптомы «гипогликемии» при уровне глюкозы более 4–5 ммоль/л; причины этого обсуждаются далее.

Гипогликемию, которую больному удается самостоятельно купировать приемом углеводов, относят к легкой вне зависимости от выраженности симптомов. Тяжелой считают гипогликемию, для выведения из которой потребовалась помощь другого лица (в виде внутривенного введения глюкозы, или внутримышечного или подкожного введения глюкагона, или пероральной дачи углеводов пациенту, который не мог поесть самостоятельно).

Если пациент получает медикаментозную сахароснижающую терапию, то при достижении целевого уровня гликемии полностью избежать гипогликемий не представляется возможным. У компенсированных пациентов легкие гипогликемии отмечаются 1–2 раза в неделю. Ча-

стота тяжелых гипогликемий при СД 1 и уровне HbA_{1c} 7,5% составляет около 0,15 (диапазон: 0,05–0,54) случаев/больного в год. У пожилых больных СД 2, получающих инсулин, при уровне HbA_{1c} 8,5% средняя частота тяжелых гипогликемий составляет 0,10 случаев/больного в год. По нашим данным, частота тяжелых гипогликемий у российских больных СД 1 составляет 0,08–0,14 (HbA_{1c} = 9,2–12,3%) на 1 больного в год, у больных СД 2 — 0–0,2 случая/больного в год.

Несмотря на высокую распространенность гипогликемий в целом, тяжелые гипогликемии занимают лишь 3–4% в структуре летальности при СД. Основное клиническое значение гипогликемии заключается в том, что она является одним из главных препятствий для достижения близкого к нормальному уровня гликемии, необходимой для профилактики поздних осложнений СД.

Этиология и патогенез. Главная причина гипогликемии — избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (печень), а также по отношению к ускоренной утилизации углеводов тканями (мышечная работа). Факторы, провоцирующие дисбаланс между количеством инсулина и глюкозы в крови, перечислены в табл. 5.32. Наиболее частыми являются три: несоответствие дозы инсулина или ПСП (из групп сульфонилмочевины и глинидов) принятому количеству углеводов, незапланированная физическая нагрузка выше обычного уровня и прием алкоголя. Другие пероральные препараты при монотерапии, как правило, не вызывают тяжелой гипогликемии, поскольку не стимулируют секрецию инсулина.

Факторами риска тяжелой гипогликемии являются, в первую очередь, отсутствие при себе легкоусвояемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии (недостаточное обучение пациента), а также повторные тяжелые гипогликемии в анамнезе, отсутствие остаточной секреции инсулина, длительное течение СД, потеря ощущения симптомов гипогликемии, диабетическая нефропатия,

Таблица 5.32

Пусковые факторы развития гипогликемии при сахарном диабете

А. Непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией	
1. Передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов	<ul style="list-style-type: none"> • ошибка больного (ошибка в дозе, отсутствие самоконтроля и обучения); • неисправность инсулиновой шприц-ручки; • ошибка глюкометра (слишком высокие цифры); • ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы); • намеренная передозировка с суицидальными или манипулятивными целями
2. Изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • смена препарата инсулина; • замедленный клиренс (при почечной и печеночной недостаточности, при наличии антител к инсулину); • неправильная техника инъекций инсулина (изменение глубины или неправильная смена места инъекции, массаж места инъекции или воздействие высокой температуры); • лекарственные взаимодействия препаратов сульфонилмочевины
3. Повышение чувствительности к инсулину:	<ul style="list-style-type: none"> • длительная физическая нагрузка; • ранний послеродовой период; • сопутствующая надпочечниковая или гипофизарная недостаточность
Б. Связанные с питанием	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Пропуск своевременного приема пищи или недостаточное количество углеводов 2. Кратковременные незапланированные физические нагрузки (без приема углеводов до и после нагрузки) 3. Прием алкоголя 4. Преднамеренное снижение массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов) или голодание 5. Замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота 6. Синдром мальабсорбции (например, при ферментативной панкреатической недостаточности) 7. Беременность (первый триместр) и кормление грудью 	

старческий возраст и низкий социальный статус пациента.

В физиологических условиях у здорового человека первые электрофизиологические признаки реакции головного мозга регистрируются при снижении гликемии до 3,8 ммоль/л, однако их еще нельзя считать проявлениями нейрогликопении. При гликемии около 3,8 ммоль/л начинает увеличиваться секреция контринсулярных гормонов, которой достаточно для поддержания нормального уровня глюкозы. Контринсулярная реакция «включается» в следующем порядке: глюкагон, затем, при недостаточном эффекте глюкагона, адреналин; СТГ и кортизол реагируют лишь при более длительной гипогликемии. Активация вегетативной нервной системы при снижении глюкозы крови примерно до 3,3 ммоль/л проявляется так называемыми вегетативными симптомами. При уровне около 2,7 ммоль/л, возникают симптомы недостаточного посту-

пления глюкозы в головной мозг (нейрогликопении). При очень быстром падении гликемии вегетативные и нейрогликопенические симптомы возникают одновременно.

У больных с непродолжительным СД система противорегуляции при гипогликемии функционирует так же, как у здоровых лиц. При длительном СД ее функция может нарушаться: в первую очередь уменьшается секреция глюкагона, позднее — адреналина, что повышает риск тяжелых гипогликемий. Система противорегуляции может не функционировать на фоне высокой концентрации инсулина в крови. В силу этих причин больные СД никогда не должны ожидать самостоятельного прекращения гипогликемии — всегда следует принимать неотложные меры для ее купирования.

Выброс контринсулярных гормонов вызывает относительную инсулинорезистентность после гипогликемии с повышением уровня глюкозы в крови (феномен Сомоджи). Его кли-

ническое значение как причины утренней гипергликемии переоценивается. На самом деле феномен Сомоджи выражен не слишком резко, ведет к повышению гликемии не более чем на 1,1–4,4 ммоль/л и отмечается лишь у пациентов с адекватно функционирующей контринсулярной системой — хорошо компенсированных, с небольшой длительностью СД. При декомпенсации и нарушенной противорегуляции феномен Сомоджи почти никогда не возникает. Чаще постгипогликемическая гипергликемия развивается из-за приема избытка углеводов во время гипогликемии. Ошибкой при этом является введение дополнительного количества инсулина, который может вызвать повторную гипогликемию. Еще чаще утрення гипергликемия возникает из-за недостаточного эффекта вечерней дозы инсулина продленного действия (ИПД), поскольку потребность в инсулине с 5 до 8 часов утра увеличивается под влиянием физиологического суточного ритма секреции контринсулиновых гормонов (феномен «утренней зари»).

В большинстве случаев последствия недостаточного поступления глюкозы в клетки коры головного мозга при легкой гипогликемии полностью обратимы; при гипогликемии отмечается компенсаторное усиление мозгового кровотока в 2–3 раза. Тяжелая гипогликемия повышает риск сердечно-сосудистых, невропсихических и иных осложнений. Вопреки распространенному мнению, гипогликемии не являются фактором риска и не утяжеляют течение диабетических микроангиопатий, в частности, ретинопатии. Так, в основополагающем исследовании компенсации диабета и его осложнений (DCCT) длительное поддержание близкого к нормальному уровня гликемии достоверно замедляло появление и прогрессирование микроангиопатий, хотя и сопровождалось повышением частоты тяжелых гипогликемий.

Клиническая картина. К вегетативным симптомам (симптомам-предвестникам), относят сердцебиение, дрожь, бледность кожи, усиленную потливость, тошноту, сильный голод, беспокойство, агрессивность, мидриаз, ощущение покалывания (обычно губы, язык, кончики пальцев). Нейрогликопенические симптомы

включают слабость, нарушение концентрации, головную боль, головокружение, парестезии, чувство страха, дезориентацию, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезию, нарушение координации движений, спутанность сознания, кому, судороги. Далеко не все симптомы возникают при каждой гипогликемии; ее картина может меняться у одного и того же пациента. К особенностям алкогольной гипогликемии относятся трудность ее распознавания пациентом и окружающими (сходство симптомов гипогликемии и опьянения), отсроченный характер возникновения, затяжной характер течения и возможность повторных гипогликемий. Три последних признака характерны и для гипогликемии, вызванной продолжительной физической нагрузкой.

Чем быстрее снижается уровень глюкозы в крови, тем ярче обычно проявляются симптомы. Индивидуальный порог гликемии, при котором появляются вегетативные и нейрогликопенические симптомы, может меняться. Так, при длительной декомпенсации СД пациенты могут ощущать гипогликемию при 5–7 ммоль/л, т.е. в отсутствие истинной гипогликемии. После постепенного улучшения компенсации порог ощущения гипогликемии у таких больных нормализуется. С другой стороны, к снижению восприятия гипогликемии может приводить постоянно слишком низкий уровень глюкозы; в этом случае снижение ощущения гипогликемии также обратимо, если избегать гипогликемий. Бывают изначально бессимптомные гипогликемии, которые либо проходят самостоятельно, либо заканчиваются «внезапной» потерей сознания.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Поскольку клиническая картина гипогликемии неспецифична и изменчива, диагноз нуждается в лабораторном подтверждении. Это особенно касается ночной гипогликемии; основывать ее диагноз на косвенных признаках (потливость, тревожный сон, «пищевые» или кошмарные сновидения) недостаточно. Лабораторное подтверждение особенно важно и потому, что нередко пациенты с очень высокой гипергликемией, т.е. имеющие выраженную инсулиновую недостаточность, испытывают сильный голод

(глюкоза не поступает в клетки из-за дефицита инсулина), могут жаловаться на потливость и сердцебиение (при вегетативной диабетической нейропатии, при длительно декомпенсированном СД). Без лабораторного контроля гликемии эти клинические признаки ошибочно трактуют как гипогликемию и уменьшают дозу инсулина вместо ее увеличения. Анализ крови на глюкозу во время судорожного приступа и плановая ЭЭГ обязательны для дифференциального диагноза между тяжелой гипогликемией с судорожным синдромом и эпилепсией; возможно сочетание двух форм патологии. Еще одной «маской» легкой гипогликемии с клинически не различимой вегетативной симптоматикой являются панические атаки, здесь дифференциальный диагноз невозможен без определения гликемии в период наличия симптомов. После пролонгированных тяжелых гипогликемий показано неврологическое обследование, включая КТ или МРТ.

Лечение. Легкую гипогликемию купируют приемом простых углеводов в количестве 1,5–2 хлебных единицы (ХЕ): сахара (12–20 г, лучше растворить в воде или в чае), или меда, или варенья (1,5–2 столовых ложки), или 200 мл сладкого фруктового сока, или 100 мл лимонада (либо пепси-колы, фанты и т.д.), или 5 больших таблеток глюкозы (удобный вариант — упаковка из 10 таблеток по 3 г в виде «конфеты»).

Больной, получающий инсулин, ПСМ или глиниды, должен постоянно иметь при себе легкоусвояемые углеводы. Прием 2 ХЕ повысит гликемию до уровня не менее 5 ммоль/л, т.е. полной нормы. Это важно знать, чтобы не съесть больше необходимого количества ХЕ. Кроме того, следует помнить, что чем больше доза инсулина, вызвавшего гипогликемию, тем больше углеводов нужно для нормализации уровня глюкозы. До 3–4 ХЕ требуется в случае гипогликемии утром натощак или после длительной физической нагрузки, т.е. при обеднении гликогеновых депо в печени. Если гипогликемия вызвана действием ИПД, особенно ночью, то после ее купирования дополнительно нужно съесть еще 1 ХЕ медленноусвояемых углеводов (кусочек хлеба, 2 столовых ложки каши и т.д.).

При тяжелой гипогликемии потерявшего сознание пациента следует уложить на бок и освободить полость рта от остатков пищи; нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (риск аспирации и асфиксии). Внутривенно струйно вводится 40% глюкоза в количестве 20–30 мл (максимум — до 100 мл), до восстановления сознания. Альтернативой, особенно в домашних условиях до приезда медицинской бригады, является подкожное или внутримышечное введение 1–2 мл (1–2 мг) глюкагона, который выпускается в виде заполненных раствором шприц-тюбиков. Ввести препарат должны родственники или близкие больного. Один миллиграмм глюкагона повышает гликемию в среднем на 8,5 ммоль/л; сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин после введения. Глюкагон стимулирует эндогенную продукцию глюкозы печенью, поэтому для его эффекта необходимо наличие гликогена в печени. Он будет неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной массивной передозировкой инсулина или ПСМ. В первом случае продукция глюкозы печенью будет заблокирована этанолом, во втором — инсулином.

Если сознание не восстанавливается после внутривенного введения 60 мл 40% глюкозы, то начинают внутривенное капельное введение 5–10% глюкозы и госпитализируют больного. Другими показаниями к госпитализации являются отсутствие явной причины гипогликемии, передозировка ПСМ, ночная тяжелая гипогликемия, признаки неврологического дефицита. Если первые мероприятия по купированию тяжелой гипогликемии не восстанавливают сознание, необходимо исключить массивную передозировку ПСП, интоксикации (алкоголем, седативными и снотворными препаратами) и другие причины потери сознания, которые могли быть спровоцированы гипогликемией, прежде всего сердечно-сосудистые, инсульт, черепно-мозговую травму. Если сознание не восстанавливается свыше 4 ч, весьма вероятен отек мозга и неблагоприятный исход.

Гипогликемическая кома может быть протрагированной, если она вызвана избыточным приемом алкоголя, передозировкой ИПД и ПСМ с большой продолжительностью дей-

ствия (например, глибенкламида), особенно у больных старческого возраста или при сопутствующем нарушении функции почек. Внутривенное капельное введение 10% глюкозы, чередуя с 40% раствором во избежание перегрузки жидкостью, необходимо продолжать столько, сколько необходимо для нормализации гликемии. При передозировке ПСМ проводят промывание желудка и назначают сорбенты, при массивной передозировке инсулина выполняют хирургическое иссечение места инъекции (это целесообразно, если после передозировки прошло не более 2–3 ч).

Основные ошибки в диагностике и лечении гипогликемий связаны с отсутствием лабораторного подтверждения. Ошибкой также является неопределение гликемии любому больному с внезапно возникшими нарушением сознания, парезом, судорожным приступом, вычурным или агрессивным поведением. Если измерить гликемию невозможно, показано эмпирическое внутривенное введение 40% глюкозы и другие мероприятия, исходящие из предполагаемого диагноза гипогликемии. При гипогликемии они окажутся адекватными, а при других состояниях, в том числе ДКА и ГГС, это количество глюкозы не ухудшит состояние пациента.

Введение тиамин (витамина В₁) при тяжелой гипогликемии как таковой у больного СД патогенетически не обосновано и не имеет доказанного клинического значения. Тиамин в дозе 100 мг показан лишь тем пациентам с тяжелой гипогликемией, у которых имеется высокая вероятность авитаминоза В₁ и развития энцефалопатии Вернике: а) при хроническом алкоголизме и наличии не менее чем одного симптома энцефалопатии Вернике (рвота, нистагм, одно- или двусторонняя офтальмоплегия, атаксия, лихорадка); б) в регионах, где встречается болезнь бери-бери; в) при наличии недостаточности питания (алиментарного истощения).

Адреналин или глюкокортикоиды при тяжелых тяжелых гипогликемиях не показаны. Как уже отмечалось, каждые 15–20 г глюкозы повышают гликемию на 3,8 ммоль/л. Следовательно, 60–100 мл 40% глюкозы (24–40 г глюкозы) повысят гликемию на 4–7 ммоль/л и должны восстановить сознание у любого па-

циента с неосложненной тяжелой гипогликемией. Если этого не происходит, остается предположить либо сопутствующую негипогликемическую причину потери сознания (тогда адреналин или кортикостероиды для повышения гликемии не показаны даже теоретически), либо то, что тяжелая гипогликемия вызвана массивной передозировкой сахароснижающих препаратов. В таком случае адреналин и кортикостероиды также не повысят гликемию, поскольку их механизм действия — стимуляция продукции глюкозы печенью, а при массивной передозировке она полностью заблокирована. Дексаметазон может вводиться при затяжных тяжелых гипогликемиях с сопутствующей внутричерепной катастрофой только для профилактики отека мозга.

Профилактика. Каждый больной СД, получающий сахароснижающие препараты (особенно инсулин, ПСМ, глиниды), должен знать симптомы гипогликемии, ее причины, пусковые факторы, правила купирования и предотвращения. Еще во время пребывания в стационаре больные СД 1 должны испытать легкую гипогликемию, чтобы знать, какие симптомы возникают при этом. Гипогликемию можно целенаправленно вызвать, например, физической нагрузкой перед приемом пищи.

Важнейший показатель адекватного поведения больного, связанного с СД, — постоянное наличие при себе легкоусвояемых углеводов. Подтверждением наличия углеводов является тот факт, что больной может непосредственно предьявить их врачу при опросе. Для формирования и поддержания этого навыка рекомендуется, чтобы при каждом амбулаторном визите врач просил пациента показать углеводы, который тот имеет при себе на случай гипогликемии.

5.2.9.6. Гипогликемия при инсулиноме и гиперплазии островкового аппарата

Инсулинома — относительно редкое (частота — 1 случай на 1 млн населения в год) заболевание, основным признаком которого является усиление продукции инсулина и/или инсулиноподобных факторов доброкачественной или злокачественной опухоли, состоящей из β-клеток

островков Лангерганса. Иногда инсулинома встречается в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Около 10% инсулином бывают злокачественными. У больных инсулиномой усиленная продукция инсулина блокирует поступление глюкозы из печени в кровь, поэтому в отсутствие приема пищи и на фоне даже небольшой физической нагрузки развиваются гипогликемии, в том числе тяжелые. Здесь мы остановимся лишь на особенностях клиники и начальной диагностики этого заболевания.

В целом клиника гипогликемий при инсулиноме также складывается из вегетативных и нейрогликопенических симптомов, набор и порядок возникновения которых индивидуален. У части больных после первого эпизода гипогликемии может отмечаться продолжительный бессимптомный период. У других появлению тяжелых гипогликемий предшествует довольно длительный «астеноподобный» этап с повышенной утомляемостью, головными болями, головокружениями. У третьих клиническая картина с самого начала заболевания характеризуется яркими симптомами гипогликемий с различной, все более утяжеляющейся, степенью нарушения сознания, иногда с самого начала — с потерей сознания. Так как гипогликемии могут иметь самые разнообразные нейropsychические «маски», пациенты могут длительно лечиться у невролога или психиатра с диагнозами неврологических или психических расстройств (эпилепсии, психозов, психоорганического синдрома и т.д.).

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Первым диагностическим мероприятием при подозрении на инсулиному является проба с голоданием (48–72 ч), которая проводится в стационаре под медицинским наблюдением (см. рис. 5.15). На органический гиперинсулинизм (инсулиному или, крайне редко, гиперплазию островковых клеток) в ходе пробы с голоданием указывает триада Уиппла: 1) спонтанное развитие клинической картины гипогликемии; 2) одновременно — снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л; 3) купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом углеводов. Про-

бу прекращают при гликемии < 2,5 ммоль/л. Если при голодании в течение 72 ч симптомов гипогликемии и снижения глюкозы крови до < 2,5 ммоль/л нет, то проба считается отрицательной, а диагноз инсулиномы — исключенным. Чувствительность и специфичность пробы близки к 100%.

Во время приступа также необходимо взять кровь для определения иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, которые при инсулиноме и гиперплазии островкового аппарата чаще всего повышены. При небольшом повышении ИРИ его сопоставляют с уровнем глюкозы, это соотношение при инсулиноме будет повышено. Следует подчеркнуть, что при инсулиноме и гиперплазии островков уровни С-пептида и ИРИ повышаются параллельно. При обнаружении высокого ИРИ и низкой концентрации С-пептида можно предположить, что пациент сам вызывает у себя гипогликемии, вводя инсулин или принимая препараты сульфонилмочевины, стимулирующие секрецию инсулина. По этой причине пробу с голоданием и забор крови на ИРИ и С-пептид нужно проводить под тщательным контролем, обеспечив недоступность для пациента сахароснижающих препаратов.

При положительных результатах пробы с голоданием проводится топическая диагностика инсулиномы с помощью УЗИ (в том числе интраоперационного), КТ и МРТ, сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов, ангиографии, чрескожной чреспеченочной портографии с селективным забором крови и т.д.

Лечение инсулиномы — хирургическое. При его невозможности для профилактики гипогликемий проводится хроническая терапия диазоксидом, при его непереносимости — аналогами соматостатина (октреотид), которые обладают не только гипергликемической, но и антипролиферативной активностью. Антипролиферативная терапия показана при наличии признаков прогрессирования опухоли в пределах 3–6 мес. от момента диагноза (увеличение размера, появление метастазов). В ряде случаев октреотид может усугубить гипогликемию, так как подавляет продукцию не только инсулина, но и глюкагона, и СТГ. При злокачественных инсулиномах, которые не были радикально

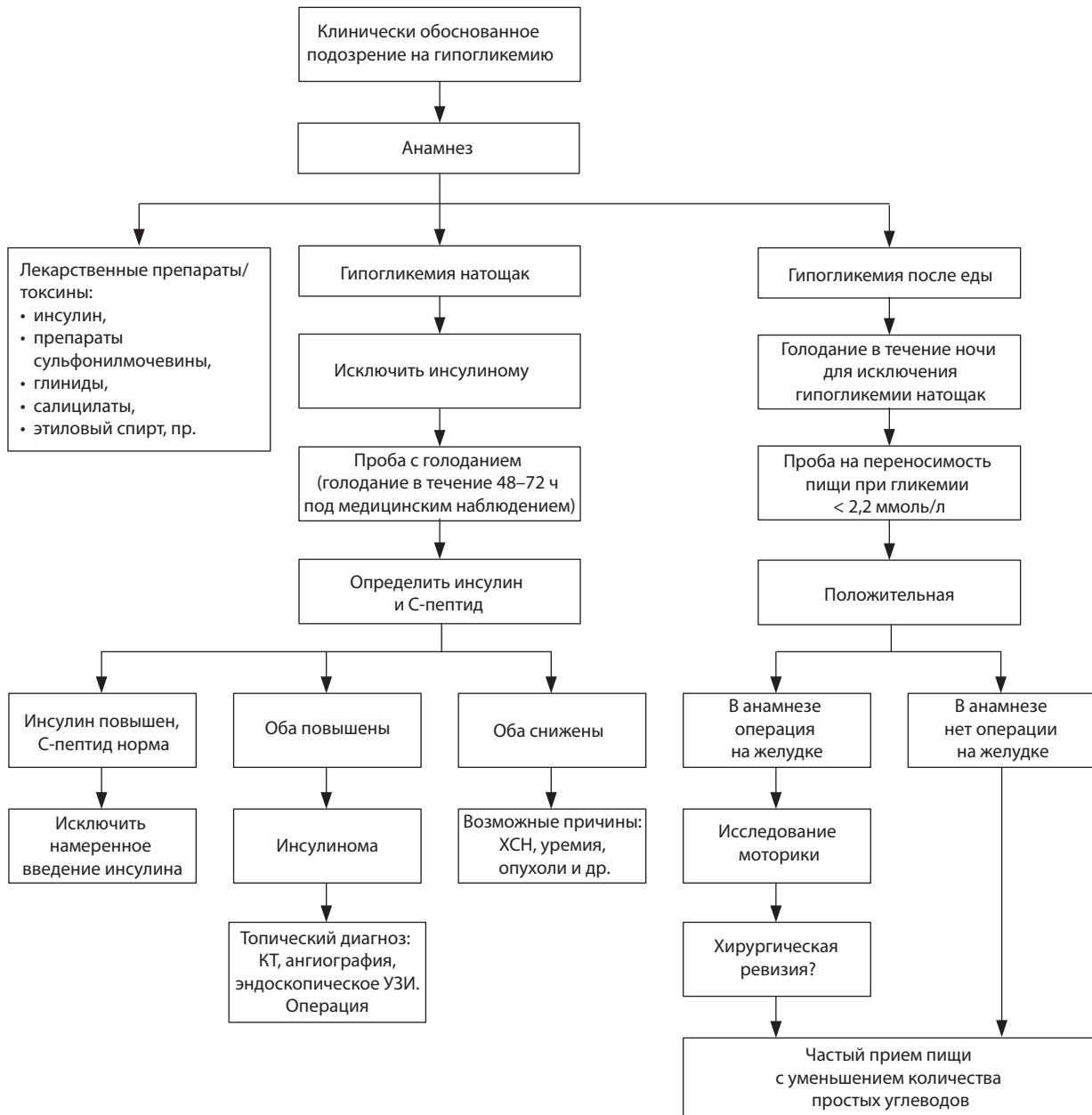


Рис. 5.15. Диагностический алгоритм при гипогликемиях

удалены хирургическим путем, применяют химиотерапию, однако ее эффективность невысока.

Литература

Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. — Берлин; Гейдельберг: Шпрингер, 1995. — 364 с.

Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.

Потемкин В.В. Клиника и лечение инсулиномы // Рос. мед. журн. — 2002. — № 2.

Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 400 с.

- Старостина Е.Г., Анциферов М.Б. и др.* Эффективность программы лечения и обучения больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 15–19.
- Старостина Е.Г.* Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете // Новый медицинский журнал. — 1997. — № 3. — С. 22–28.
- Старостина Е.Г.* Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 32–39.
- Старостина Е.Г.* Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
- Старостина Е.Г.* Острые осложнения сахарного диабета // В кн.: Сахарный диабет / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — С. 192–208.
- АДА Practice Recommendations/Position statement: Hyperglycemic crises in diabetes // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (1). — P. 94–102.
- Ball C., Philips R.S.* Acute medicine pocketbook. — Churchill Livingstone, 2002. — P. 12–13.
- Bledsoe B.E.* No more coma cocktails. Using science to dispel myths & improve patient care // J. Emerg. Med. Serv. — 2002. — Vol. 27 (11). — P. 54–60.
- Booth G.* Short-term clinical consequences of diabetes in adults // In: Evidence-based diabetes care / Ed. H.C. Gerstein, R.B. Haynes. — BC Decker Inc., 2001. — P. 68–106.
- English P., Williams G.* Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus // Postgrad. Med. — 2006. — Vol. 80. — P. 253–261.
- Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 1247–1259.
- Gehlbach B.K., Schmidt G.A.* Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of buffers // Critical Care. — 2004. — Vol. 8. — P. 259–265.
- Glaser N., Barnett P. et al.* Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 264–269.
- Kitabchi A.E., Umpierrez G.E. et al.* Management of hyperglycaemic crises in patients with diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 31–53.
- Kraut J.A., Kurz I.* Use of base in the treatment of severe acidemic states // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38 (4). — P. 703–727.
- Krentz A.J., Natrass M.* Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic hyperglycaemia and lactic acidosis // In: Textbook of Diabetes / Ed. J.C. Pickup, G. Williams. — Blackwell Science Ltd., 2003. — P. 32.1–32.24.

Mühlhauser I. Hypoglykämie // In: Berger M. Diabetes Mellitus. — 2 Aufl. — Muenchen-Jena: Urban & Fisher, 2000. — P. 370–386.

Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Vol. 2. — CD002967.

5.2.10. Ведение сахарного диабета в ОРИТ и в периоперационном периоде (Е.Г. Старостина, В.В. Потемкин)

5.2.10.1. Ведение сахарного диабета в отделении интенсивной терапии

Гипергликемия, в том числе транзиторная, обнаруживается у 97,5% больных ОРИТ. Она повышает летальность и риск осложнений, типичных для ОРИТ.

Этиология и патогенез. Любые причины пребывания в ОРИТ (травма, кровотечения, ожоги, гипоксия, инфекции, включая сепсис, шок и т.д.) вызывают резкое повышение концентраций контринсулярных гормонов — кортизола, норадреналина, адреналина, глюкагона и СТГ, а также цитокинов, что ведет к периферической и печеночной инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности. В результате усиливается катаболизм белков, жиров, повышаются концентрации СЖК и лактата, уменьшается утилизация глюкозы периферическими тканями и усиливается ее продукция печенью. Все эти процессы способствуют гипергликемии и повышают риск ДКА, ГГС и лактат-ацидоза. В последние 10 лет показана каузальная роль гипергликемии в отношении неблагоприятного прогноза в ОРИТ и возможность его улучшения с помощью интенсивной инсулинотерапии*. Наименьшая летальность среди реанимационных больных в целом на-

* Термином «интенсивная инсулинотерапия» обозначается непрерывная *внутривенная инфузия* инсулина в условиях стационара/ОРИТ, в отличие от термина «интенсифицированная инсулинотерапия», который означает амбулаторное *подкожное* введение инсулина в режиме многократных инъекций.

блюдается при гликемии 4,4–5,5 ммоль/л, а при гликемии более 16,7 ммоль/л она увеличивается в 4,5 раза.

Смертность у больных СД с сепсисом в 3,3 раза выше, чем у лиц без СД. Периперационная гипергликемия ухудшает иммунную защиту и репаративные процессы, усиливает системный воспалительный ответ, повышает частоту внутрибольничных инфекций и сепсиса: суммарная частота послеоперационных инфекций при гликемии более 12,2 ммоль/л в 2,7 раза выше, чем при более низкой гликемии, а разница в частоте серьезных послеоперационных инфекций, включая сепсис, пневмонию и раневые инфекции, достигает 5,7 раза. Гипергликемия повышает риск острой почечной недостаточности, потребность в гемотрансфузии, частоту инфарктов и фибрилляции предсердий после операций на сердце, реакции отторжения трансплантата.

Уровень гликемии на момент госпитализации по поводу инфаркта миокарда влияет на раннюю и отдаленную смертность. Гипергликемия увеличивает зону инфаркта, ухудшает сократительную функцию миокарда, повышает уровни катехоламинов и частоту сердечных сокращений и удлиняет интервал *QTc*, повышает риск кардиогенного шока. Инсулиновая недостаточность, инсулинорезистентность и гипергликемия усиливают синтез тромбосана и агрегацию тромбоцитов, повышают концентрации прокоагулянтов, усугубляют дисфункцию эндотелия сосудов с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и увеличением риска тромбообразования. Введение инсулина при остром инфаркте миокарда оказывает противовоспалительное и профибринолитическое действие, уменьшает размер инфаркта, улучшает функцию эндотелия, подавляет образование свободнорадикального кислорода. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина и строгий контроль гликемии у постинфарктных больных с первых суток заболевания и последующая амбулаторная подкожная интенсифицированная инсулиноterapia в сравнении с пероральной сахароснижающей терапией уменьшают абсолютную смертность на 11%, т.е. дополнительно сохраняют жизнь каждого девятого пациента,

перенесшего инфаркт миокарда (исследование DIGAMI).

В продолжении исследования (DIGAMI-2) разницы в смертности постинфарктных больных не было, скорее всего, из-за того, что не было набрано необходимое число больных и не удалось достичь лучшего контроля гликемии при введении инсулина. Положительное влияние строгого контроля гликемии (< 8 ммоль/л) на постинфарктную смертность подтверждено еще в одном рандомизированном контролируемом проспективном исследовании.

Гипергликемия ухудшает исходы ОНМК. Воздействуя на пояс обратимой ишемии вокруг центральной зоны инфаркта мозга, гипергликемия способствует ее трансформации в инфаркт. Механизм повреждающего действия заключается в усилении внутриклеточного ацидоза, дисфункции эндотелия сосудов, гибели потенциально жизнеспособных нейронов в зоне ишемии, усилении тромбообразования и уменьшении церебрального кровотока, повышении концентрации медиаторов воспаления, нарушении гематоэнцефалического барьера, формировании отека мозга и тенденции к геморрагической трансформации после тромболизиса. Смертность больных ишемическим (но не геморрагическим) инсультом находится практически в линейной зависимости от гликемии.

Инсулиноterapia в ОРИТ. Современная тактика ведения больных с гипергликемией в ОРИТ заметно изменилась не только за десятилетие, но и за последние 1–2 года. В 2001 г. Van den Berghe и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании у больных ОРИТ, перенесших кардиохирургические, нейрохирургические, торакальные, абдоминальные и сосудистые операции, трансплантации, черепно-мозговые травмы, политравмы, перитонит, ожоговую болезнь, показали, что интенсивный контроль гликемии (целевые значения 4,4–6,1 ммоль/л, реально достигнутые — 7–10 ммоль/л) в 1,5–2 раза снижает послеоперационную летальность в ОРИТ, в 4 раза уменьшает летальность от сепсиса и полиорганной недостаточности, а также уменьшает частоту гематогенных инфекций, почечной недостаточности, «нейропатии реанимационных боль-

ных», длительности механической вентиляции в сравнении с таковыми в контрольной группе (диапазон гликемии 10–11,2 ммоль/л), несмотря на 10-кратное увеличение частоты гипогликемий в группе интенсивного контроля. Другие авторы также подтвердили, что оптимальная компенсация СД в периоперационном периоде улучшает исходы операции. Так, в ряде работ было показано, что поддержание гликемии в диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л достоверно уменьшает послеоперационную летальность на 43% в сравнении с гликемией 10–11,9 ммоль/л, а также значительно снижает частоту внутрибольничных инфекций у хирургических больных несмотря на повышение частоты гипогликемий.

В более позднем исследовании NICE-SUGAR* у больных ОРИТ хирургического и терапевтического профиля в группе интенсивной инсулинотерапии (целевая гликемия 4,4–6,0 ммоль/л) летальность за первые 90 дней была на 3% выше, а гипогликемия (< 2,2 ммоль/л) отмечалась почти в 12 раз чаще, чем в группе с целевым диапазоном 7,8–10 ммоль/л. Однако впоследствии выяснилось, что причиной учащения гипогликемий в этом исследовании были погрешности в измерении уровня глюкозы и связанная с ними неадекватная коррекция дозы инсулина. Наконец, последний метаанализ 26 исследований показал, что интенсивная инсулинотерапия значимо (на 36%) уменьшает относительный риск смерти у больных в ОРИТ хирургического профиля и не влияет на смертность пациентов ОРИТ терапевтического профиля. Существенное расхождение результатов различных исследований может объясняться разными категориями пациентов, разными алгоритмами инсулинотерапии, подходами к питанию больных в ОРИТ и даже разными методами измерения гликемии.

По рекомендациям Американской ассоциации диабета (АДА), Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и ряда других, целевым диапазоном гликемии в ОРИТ

является уровень < 6,1 ммоль/л, а при высоком риске гипогликемии — < 7,8 ммоль/л. Однако с учетом всех имеющихся данных целевым диапазоном гликемии у больных ОРИТ следует, вероятно, считать 6,1–10 ммоль/л, у пациентов хирургического профиля, возможно, 4,4–6,1 ммоль/л; гипогликемии и гипергликемии выше 10 ммоль/л при этом следует максимально избегать.

Единственным средством контроля гликемии у больных ОРИТ является инсулин. В условиях неадекватной перфузии подкожной клетчатки, которая отмечается при артериальной гипотонии, введении вазопрессоров или при отеках подкожно введенный инсулин всасывается медленно; повторные частые подкожно инъекции могут вызвать эффект «снежного кома» и гипогликемию. В связи с этим методом выбора для контроля гликемии в ОРИТ является непрерывная внутривенная инфузия ИКД.

Скорость введения инсулина регулируют в зависимости от гликемии, которую необходимо определять 1 раз в час экспресс-методом. После стабилизации гликемии в желаемом диапазоне в течение 6–8 ч переходят к измерению глюкозы крови 1 раз в 2–3 ч. Ряд факторов может нарушить точность определения глюкозы в капиллярной крови у больных ОРИТ; более надежным в таких ситуациях является измерение в артериальной или венозной крови. Ложное завышение или занижение гликемии в зависимости от глюкометра имеет место при низком или высоком гематокрите, шоке, дегидратации, гипоксии, гипербилирубинемии, выраженной дислипидемии, применении парацетамола, аскорбиновой кислоты, допамина, маннитола, салицилатов.

Внутривенная инфузия инсулина осуществляется через инфузомат, который подключается параллельно системам для введения всех других обычных растворов. Для инфузомата готовят раствор с концентрацией инсулина 1 ЕД/мл, добавив в него альбумин или кровь пациента для предотвращения сорбции (см. п. 5.2.9.1). Скорость инфузии инсулина составляет 0,5–1 ЕД/ч у компенсированных и 2–3 ЕД/ч у декомпенсированных взрослых больных СД без ожирения. Еще один возможный вариант — начальная скорость 0,02 ЕД/кг/ч,

* Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Surviving Using Glucose Algorithm Regulation — Оценка выживаемости при достижении нормогликемии интенсивной терапией с помощью алгоритма регуляции гликемии.

которая корректируется по результатам еже-часного определения гликемии. Если в раствор инсулина для инфузии не добавлен белок, то из-за сорбции инсулина на инфузионной системе скорость введения должна быть больше. При дефиците массы тела, почечной, печеночной или хронической надпочечниковой недостаточности начальную скорость инфузии инсулина уменьшают. У пациентов с высокой гипергликемией, с высокой потребностью в инсулине до поступления в ОРИТ или имеющих состояния, связанные с инсулинорезистентностью (ожирение, инфекции, хроническая терапия стероидами и др.), инфузия может начинаться со скорости ≥ 2 ЕД/ч. В отсутствие инфузomата инсулин вводят внутривенно капельно (см. п. 5.2.9.1). При этом гораздо труднее поддерживать гликемию в узком и близком к норме диапазоне, так как точно регулировать скорость введения невозможно. При гликемии < 13 ммоль/л, из-за опасности гипогликемии в ОРИТ и в периоперационном периоде не следует вводить ИКД внутривенно болюсно, что допустимо при лечении ДКА или ГГС.

Одновременно с внутривенным введением инсулина для профилактики гипогликемии, предотвращения голодного кетоза и протеолиза проводится медленная инфузия 5% или 10% глюкозы в количестве около 5 г/ч (например, 100 мл 5% или 50 мл 10% раствора). Если исходно гликемия превышает 14–15 ммоль/л, введение глюкозы можно отложить. Необходимо соблюдать правило раздельного введения инсулина и глюкозы, так как достижение целевых показателей гликемии, близких к норме, требует частой коррекции скорости инфузии двух растворов по отдельности. Обязателен тщательный контроль уровня калия в сыворотке. При нормальной функции почек и нормальном уровне калия вводится по 10–20 мэкв калия на каждый литр 5% глюкозы (при гипокалиемии — больше).

Поддержание строгого контроля гликемии в ОРИТ сопряжено с определенным риском гипогликемии, особенно у пациентов старше 75 лет, с печеночной, сердечной и почечной недостаточностью, сепсисом, злокачественными опухолями, недостаточностью питания. Одна-

ко гипогликемия на фоне внутривенной инфузии, как правило, очень кратковременная, так как в подкожной клетчатке нет депо инсулина. Подчеркнем, что для снижения риска гипогликемии и повышения общей эффективности лечения необходимо определять ежечасно гликемию у постели больного с последующей безотлагательной коррекцией скорости инфузии инсулина и глюкозы.

5.2.10.2. Периоперационное ведение сахарного диабета

Больным СД чаще, чем лицам без СД, требуются хирургические вмешательства. Это связано с особенностями их сопутствующей патологии и декомпенсацией углеводного обмена. Так, в силу высокой частоты ИБС и тромбозов велик удельный вес больных СД в кардио- и ангиофлебихирургии. Вследствие склонности декомпенсированных больных СД к гнойно-воспалительным процессам они часто становятся пациентами общей и гнойной хирургии, урологии, отоларингологии, торакальной хирургии и пр. Хотя больные СД считаются группой высокого хирургического и анестезиологического риска, по зарубежным данным, при соблюдении определенных мер предосторожности сам по себе СД не повышает послеоперационную смертность и частоту осложнений и как таковой никогда не должен служить противопоказанием к операции.

Метаболические последствия операционного стресса и эффекты их коррекции. Операционный стресс и анестезия вызывают нейроэндокринный ответ в виде усиления секреции контринсулярных гормонов, активации симпатической нервной системы, усиления или появления инсулинорезистентности. В результате наступает катаболическое состояние: снижается секреция инсулина, происходит истощение депо гликогена, протеолиз и липолиз с усилением глюконеогенеза, увеличением продукции глюкозы печенью, гипергликемией; возможно развитие кетоза. Контринсулярная реакция на стресс зависит от объема оперативного вмешательства и обширности операционной травмы. Периоперационная метаболическая декомпенсация усиливается вследствие голодания и де-

гидратации. Целевые цифры гликемии в периоперационном периоде у больных СД приведены в предыдущем разделе.

Операционный риск и особенности анестезии. До операции анестезиолог должен уделить особое внимание следующим аспектам, которые повышают анестезиологический и хирургический риск:

- степень компенсации (гликемия, ацетонурия, перед плановыми операциями — по возможности, гликированный гемоглобин);
- степень гидратации (АД, диурез), КЩС, натрий, калий;
- функция почек (АД, протеинурия, креатинин);
- глазное дно (пролиферативная ретинопатия повышает риск кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело);
- состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, АД). Необходима тщательная оценка риска инфаркта миокарда, поскольку он является важной причиной послеоперационной летальности. При СД нередко имеется бессимптомная ишемия миокарда, поэтому обязательна предоперационная ЭКГ. При высокой вероятности ИБС перед плановыми большими операциями рекомендуется проведение нагрузочных тестов;
- наличие вегетативной нейропатии, которая повышает риск периоперационных осложнений. Так, диабетический гастропарез усиливает вероятность аспирации, послеоперационной тошноты и рвоты. Атоническая форма энтеропатии способствует длительному послеоперационному парезу кишечника, а нейропатия мочевого пузыря — его послеоперационной атонии. Кардиальная форма вегетативной нейропатии предрасполагает к периоперационной артериальной гипотонии. Другим осложнением диабетической кардиомиопатии является сердечная недостаточность, особенно при перегрузке жидкостью, в том числе у больных молодого возраста без ИБС.

Нарушение метаболизма на фоне периоперационного стресса менее выражено при регионарной (эпидуральной, спинальной) анестезии, поэтому у больных СД этим видам обезболива-

ния, по возможности, отдается предпочтение. При диабетической вегетативной нейропатии высокая эпидуральная и высокая спинальная анестезия противопоказаны.

Риск послеоперационных тромбоэмболий возрастает при декомпенсации СД, а также у больных СД старше 60 лет, имеющих ожирение, тяжелые инфекции и до операции малоподвижных более 3 сут (в частности, с синдромом диабетической стопы).

Подготовка к операции. Многие пациенты, нуждающиеся в экстренных хирургических вмешательствах, находятся к этому моменту в декомпенсации СД. Первостепенными мероприятиями в плане предоперационной подготовки у них являются следующие.

1. Лабораторный контроль: гликемия, ацетонурия (исследовать глюкозурию не нужно), КЩС (как минимум, рН и бикарбонат), Na^+ , K^+ , креатинин и расчетная скорость клубочковой фильтрации, степень гидратации (АД, диурез, ортостатическая гипотония) с максимально возможной коррекцией нарушений до операции, особенно ацидоза и уровня калия. Операцию необходимо, по возможности, отложить на несколько часов до стабилизации указанных показателей.

2. Терапевтические мероприятия при подготовке к экстренной операции при декомпенсированном СД проводятся по тем же принципам, что при ДКА. Инфузию калия начинают не только при низком, но и при нормальном уровне калия (в сочетании с высокой гипергликемией). Любые ПСП отменяются, большой переводится на инсулинотерапию сразу же, как только принято решение об операции.

Если больному СД предстоит плановая операция, то подготовка к ней зависит от гликемии и объема вмешательства. Малые хирургические вмешательства (амбулаторные, под местным обезболиванием) не требуют специальной предоперационной подготовки и коррекции терапии СД. Средние и большие хирургические вмешательства, требующие подготовки больного и регионарной анестезии или наркоза, предусматривают специальное изменение сахароснижающей терапии для достижения оптимальной компенсации обмена веществ до операции. ПСП

затрудняют управление гликемией в периоперационном периоде, поэтому их отменяют: метформин, тиазолидиндионы — минимум за 48 ч до операции; ПСМ длительного действия — за 24 ч до операции, ПСМ короткого действия или глиниды — за 12 ч. Обойтись без перевода на инсулин удастся лишь у больных СД 2, очень хорошо компенсированных на фоне только диеты или небольших доз ПСП. В сомнительных случаях вопрос должен решаться в пользу инсулинотерапии. Если больной, уже получавший ранее инсулин, в предоперационном периоде компенсирован, то вечером накануне операции вводят обычную дозу инсулина. Если ужинать нельзя, то ИКД вечером не делают, оставляя лишь ИПД на ночь. Если ранее пациент получал вечером только ИПД, его дозу уменьшают на 20–50%. Наконец, если гликемия вечером накануне операции > 7 ммоль/л, то даже при пропуске ужина вводится ИКД (иногда в меньшей дозе), а дозу ИПД (почти) не снижают.

Ведение сахарного диабета в день операции (табл. 5.33). Плановые вмешательства проводятся с самого утра, иначе управлять гликемией значительно сложнее. Основа оптимального ведения больного — экспресс-определение гликемии 1 раз в час, при стабильно хороших показателях — 1 раз в 2 ч.

Утром в день операции обычную подкожную инъекцию инсулина не делают, ПСП также не принимают. Обязательно выполняют экспресс-анализ гликемии; при уровне > 10 ммоль/л вводят 2–3 ЕД ИКД для коррекции. При операциях среднего объема возможны два варианта инсулинотерапии — внутривенный и подкожный. В настоящее время от подкожной инъекционной инсулинотерапии во время операции отходят, поскольку всасывание инсулина из подкожной клетчатки вариабельно даже в обычных условиях, а при снижении тканевой перфузии в периоперационном периоде, а также у тучных пациентов всасывание инсулина может стать

Таблица 5.33

Периоперационное ведение при плановых операциях у компенсированных больных СД
(по Бергер М., Старостина Е. и др., 1995, с дополнениями и изменениями)

Терапия до операции	Терапия в периоперационном периоде
<i>1. Легкие операции (например, имплантация электрокардиостимулятора, инвазивные диагностические процедуры)</i>	
Только диета	Частое определение гликемии
ПСП	Отмена ПСП перед операцией. Часто определять гликемию
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции — не завтракать, ввести 50% обычной утренней дозы ИПД. До и во время операции — инфузия 5% глюкозы, определение гликемии ежедневно
<i>2. Операции средней тяжести (типа протезирования тазобедренного сустава, ампутации небольшого объема)</i>	
Только диета	Внутривенно инфузия 5% глюкозы, вплоть до первого приема пищи, часто определять гликемию
ПСП	Отмена ПСП перед операцией. До операции не завтракать. Внутривенно инфузия 5% глюкозы, вплоть до первого приема пищи, часто определять гликемию. Инсулин иметь наготове
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции не завтракать. - вариант 1: внутривенная непрерывная инфузия инсулина и глюкозы; - вариант 2: перед операцией ввести 50% (при СД 2) или 80–100% (при СД 1) обычной утренней дозы ИПД. До и во время операции — инфузия 5–10% глюкозы, определять гликемию ежедневно
<i>3. Тяжелые операции с последующим парентеральным питанием на протяжении нескольких дней (типа резекции кишки)</i>	
Только диета	Парентеральное питание. Часто определять гликемию, инсулин иметь наготове
ПСП	Отмена ПСП и перевод на инсулин заранее, до операции. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время операции и после нее, на фоне парентерального питания, — внутривенная непрерывная инфузия инсулина и глюкозы
Инсулин	Вечером накануне операции — 50% (СД 2) или 80–100% (СД 1) обычной вечерней дозы ИПД. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время и после операции, на фоне парентерального питания, — внутривенная непрерывная инфузия инсулина и глюкозы

непредсказуемым. Подкожное введение аналогов инсулина, обладающих лучшей всасываемостью, также не может адекватно возместить потребность в инсулине при непрерывном парентеральном питании или внутривенном введении глюкозы. Вмешательства большого объема требуют только внутривенной непрерывной инфузии инсулина. Непрерывную внутривенную инфузию инсулина перед операцией начинают при утренней гликемии $> 6,7$ ммоль/л, которая указывает на окончание действия предыдущей подкожной инъекции, и корректируют скорость по алгоритму (табл. 5.34).

Если до поступления в ОРИТ пациент получал инсулин и гликемия у него относительно невысока, то для расчета начальной скорости инфузии инсулина к суммарной суточной дозе инсулина, которую получал пациент, прибавляют 50% и полученную цифру делят на 24 ч.

Выбор раствора глюкозы зависит от предполагаемой длительности введения и клинических особенностей больного. При относительно непродолжительных операциях вводят по 100–125 мл 5% глюкозы в час. При продолжительных вмешательствах во избежание перегрузки жидкостью лучше вводить по 50 мл 10% глюкозы в час. Если перегрузка жидкостью особенно нежелательна для пациента, используют 20% или 40–50% глюкозу в меньших объемах, а для поддержания гемодинамики или возмещения

кровопотери к инфузии добавляют растворы, не содержащие глюкозу.

Пропуск введения инсулина при нормальных или близких к нормальным значениях гликемии является ошибкой, в результате которой у любого больного СД, находящегося в ОРИТ, может очень быстро развиваться гипергликемия. Если при этом ввести более высокую дозу инсулина, это приведет к резким колебаниям гликемии по типу «качелей», причем даже при непродолжительной и не очень высокой гликемии может очень быстро развиваться ДКА. Вот почему внутривенную инфузию инсулина при нормогликемии не следует полностью прекращать, ее продолжают на фоне введения больших количеств глюкозы.

Некоторые авторы предпочитают в периоперационном периоде не отдельную инфузию инсулина и глюкозы, а инфузию глюкозо-инсулин-калиевой смеси. Для ее приготовления к 500 мл 10% глюкозы добавляют 15 ЕД ИКД и 0,7–0,8 г калия хлорида (18–20 мл 4% КСl). При гликемии > 11 ммоль/л необходимо заменить инфузионную емкость на новую, с более высокой концентрацией инсулина (20 ЕД в 500 мл 10% глюкозы). При уровне менее 6 ммоль/л готовят новую смесь — с содержанием инсулина 10 ЕД в 500 мл 10% глюкозы. Эта процедура трудоемка, подходит лишь больным с не очень высокой гликемией и затрудняет достижение целевых показателей.

Таблица 5.34

Алгоритм инфузии инсулина и глюкозы в периоперационном периоде вне зависимости от степени компенсации СД

Гликемия, ммоль/л	Мероприятия
$< 3,9$	Остановить инфузию инсулина на 30 мин, повторно определить гликемию. При $< 3,9$ ммоль/л ввести 10 г глюкозы, повторно определять гликемию каждые 30 мин до ее повышения $> 5,6$ ммоль/л. Затем возобновить инфузию инсулина со скоростью на 1 ЕД/ч меньше
3,9–6,7	Снизить скорость инфузии инсулина на 1 ЕД/ч
6,7–10,0	Продолжать инфузию инсулина, не меняя скорости
10,1–13,9	Увеличить скорость инфузии инсулина на 2 ЕД/ч
13,9–16,6	Увеличить скорость инфузии инсулина на 3 ЕД/ч
16,7–19,4	Увеличить скорость инфузии инсулина на 4 ЕД/ч
19,5–22,2	Увеличить скорость инфузии инсулина на 5 ЕД/ч
$> 22,2$	Увеличить скорость инфузии инсулина на 6 ЕД/ч

Особенности ведения СД при некоторых хирургических вмешательствах. При операциях на «открытом сердце» потребность в инсулине может быть особенно высокой, так как многие растворы, которые при этом используются, содержат глюкозу, а гипотермия и некоторые медикаментозные средства усиливают инсулинорезистентность.

Операция кесарева сечения требует особой осторожности и экстренной коррекции скорости введения инсулина: вначале она бывает высокой, что связано с выраженной инсулинорезистентностью в конце беременности, а также с применением некоторых лекарственных средств. После отделения плаценты потребность в инсулине резко падает, что требует быстрого снижения скорости его инфузии.

Метаболические нарушения при лапароскопических операциях выражены так же, как при использовании традиционных хирургических методик, поэтому принципы периоперационного ведения больных в этом случае одинаковые.

Питание больных СД в послеоперационном периоде и в ОРИТ. Полное парентеральное питание и зондовое питание принципиально не отличаются от питания пациента без СД. Полное парентеральное питание способствует повышению гликемии, в том числе у лиц, ранее не имевших СД. Вероятность гипергликемии на фоне полного парентерального питания увеличивается с возрастом, тяжестью состояния пациента и зависит от скорости инфузии глюкозы. Суточная потребность в углеводах во время тяжелых заболеваний и в периоперационном периоде возрастает до 300 г. Это количество вводится в виде растворов глюкозы с различной концентрацией и легко компенсируется увеличением скорости внутривенной инфузии инсулина. В ходе полного парентерального питания инсулин требуется практически всем больным СД 2, причем потребность в инсулине может быть довольно высокой — в среднем 100 ± 8 ЕД/сут (Park et al., 1992). Вводить вместо глюкозы фруктозу нецелесообразно, так как большие количества фруктозы также требуют дополнительного инсулина и повышают уровень лактата.

Раннее энтеральное питание уменьшает длительность пребывания в стационаре и улучшает функцию ЖКТ, поэтому нужно начинать энтеральное питание и переходить с жидкой пищи на обычную как можно раньше. По возможности, энтеральное питание (можно через зонд) следует начинать в первый день пребывания в ОРИТ; его калорийность должна составлять 15–20 ккал/кг и за 3–5 дней увеличиться до 20–25 ккал/кг/сут).

Другие мероприятия в периоперационном периоде. Для профилактики катаболизма и поддержания хорошей гликемии нужны меры по уменьшению периоперационного стресса: адекватная премедикация, анестезия и послеоперационное обезболивание, предоперационная инфузия глюкозы с инсулином вместо ночного голодания, тщательное предупреждение тошноты и рвоты. Препараты, улучшающие моторику ЖКТ (метоклопрамид, домперидон), показаны пациентам с высоким риском аспирации (диабетический гастропарез) и при декомпенсации СД. Вегетативная нейропатия мочевого пузыря требует тщательного контроля за его регулярным опорожнением для предупреждения восходящей инфекции.

С учетом риска венозных тромбозов и тромбоэмболий у декомпенсированных больных СД необходима профилактика с помощью общепринятых медикаментозных (ранняя активизация, эластическая компрессия) и медикаментозных методов (низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, малые дозы ацетилсалициловой кислоты).

Глюкокортикоиды в ОРИТ назначаются по строгим показаниям, которые в настоящее время сужены, и лишь в небольших (физиологически-стрессовых) дозах (обсуждение см.: Потемкин В.В., Старостина Е.Г., 2008). Глюкокортикоиды, тем более в больших дозах, могут вызвать гипергликемию, особенно в пожилом возрасте и при наследственной отягощенности по СД. Потребность в инсулине при стероидной гипергликемии трудно предсказать, поэтому рекомендуется внутривенная инфузия инсулина.

В хирургическом отделении должна иметься возможность экспресс-анализа гликемии

и безотлагательной коррекции инсулинотерапии. Если до операции больной был компенсирован только на диете или ПСП, то инсулин отменяют и переводят на ПСП/диету только при полной уверенности в отсутствии местных и системных послеоперационных осложнений и в хорошем заживлении, предпочтительно после снятия швов.

Литература

- Потемкин В.В., Старостина Е.Г.* Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 400 с.
- Cheung N.W., Wong V.W., McLean M.* The hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29 (4). — P. 765–770.
- Clement S., Braithwaite S., Magee M.F. et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals (АДА Technical Review) // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27 (2). — P. 553–591.
- Finfer S., Chittock D.R. et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1283–1297.
- Gearhart M.M., Parbhoo S.K.* Hyperglycemia in the critically ill patient // *AACN Clin Issues.* — 2006. — Vol. 17 (1). — P. 50–55.
- Gill G.V.* Surgery in patients with diabetes mellitus // In: *Textbook of Diabetes / Ed. J.C. Pickup, G. Williams.* — Blackwell Science Ltd., 2003. — P. 41.1–41.9.
- Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M. et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data // *CMAJ.* — 2009. — Vol. 180. — P. 821–827.
- Krinsley J.S.* Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients // *Mayo Clin. Proc.* — 2003. — Vol. 78 (12). — P. 1471–1478.
- Krishnan J.A., Parce P.B., Martinez A. et al.* Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 297–305.
- Lindsberg P.J., Roine R.O.* Hyperglycemia in acute stroke // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 363–364.
- Ljungqvist O., Nygren J., Soop M., Thorell A.* Metabolic perioperative management: novel concepts // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 11 (4). — P. 295–299.
- Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 650–661.
- Marik P.E., Zaloga G.P.* Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 2264–2270.
- Moitra V.K., Meiler S.E.* The diabetic surgical patient // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2006. — Vol. 19 (3). — P. 339–345.
- Robertshaw H.J., Hall G.M.* Diabetes mellitus: anaesthetic management // *Anaesthesia.* — 2006. — Vol. 61 (12). — P. 1187–1190.
- Thompson C.L., Dunn K.C., Menon M.C. et al.* Hyperglycemia in the hospital // *Diabetes Spectrum.* — 2005. — Vol. 18. — P. 20–27.
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1359–1367.
- Van den Berghe G.* Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness // *Crit. Care Clin.* — 2002. — Vol. 18. — P. 509–528.
- Van den Berghe G.* Insulin therapy for the critically ill patient // *Clin. Cornerstone.* — 2003. — Vol. 5 (2). — P. 56–63.

5.2.11. Атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа: механизмы и управление (Т.Ю. Демидова)

Рассматривая СД 2 в первую очередь как нарушение углеводного метаболизма, следует помнить, что это еще и комплексные изменения жирового обмена, повреждение сосудистой стенки, заболевание, сопровождающееся оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, хроническим неспецифическим воспалением и крайне высокой предрасположенностью к развитию атеросклероза. Сахарный диабет 2-го типа числен Европейским и Американским обществами кардиологов к ССЗ и расценивается как эквивалент ИБС, поскольку риск развития ИБС и мозгового инсульта при СД 2 у мужчин увеличивается в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией и у женщин в 5–7 раз. Распространенность ИБС у больных СД 2, по данным различных исследований, составляет от 33,3 до 87%, а постинфарктный кардиосклероз определяется у 8,3–48,4%. Было показано, что риск развития в будущем инфаркта миокарда одинаков для пациентов СД 2, не имеющих в анамнезе ИБС, и пациентов с ИБС, но без диабета. У женщин, страдающих СД 2, этот риск еще выше, а уровень смертности от ИБС в 5–8 раз больше, чем

у женщин без диабета. Более чем трое из четырех пациентов СД 2 умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев из-за ИБС.

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в нашей стране и наиболее частой причиной инвалидизации взрослого населения. Относительный риск развития инсульта выше у лиц с СД 2 в 1,8–6 раз по сравнению с лицами без СД. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния — в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния — в 1,5 раза. По различным эпидемиологическим данным до 75% больных СД 2 погибают от сердечно-сосудистых осложнений, в то время как в общей популяции такой риск составляет лишь около 33%, после перенесенного инфаркта миокарда до 50% этих пациентов погибают в течение ближайших 5 лет. Ишемическая болезнь сердца и головного мозга у пациентов с СД встречается в два раза чаще, а заболевания периферических сосудов и их специфические последствия в 4 раза. Достаточно сказать, что первый ИМ уносит жизни почти в два раза большего количества диабетиков, чем лиц без него, и уровень смертности составляет 45% для мужчин и 34% для женщин.

В 1998 г. S. Hafner и соавт. показали, что риск развития ИМ в течение ближайших семи лет у больных СД, не страдавших поражением коронарных сосудов, достигает 20,2%, а у лиц с ИМ в анамнезе — 45%. Это не удивительно, ведь только на момент установления диагноза СД 2 более 50% пациентов уже имеют многочисленные сердечно-сосудистые нарушения, однако 70% из них не считают, что они находятся в группе риска по ССЗ.

Наличие СД 2 сопряжено с возникновением всех форм ИБС — стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. По данным АДА, более чем у 60% больных СД 2 продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием у них ИБС.

Следует подчеркнуть, что многочисленные клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о довольно значительном влиянии СД 2 на риск возникновения сердечно-сосудистых событий, а патогенез атеросклероза у этих больных носит многофакторный, полиэтиологичный характер. Более того, классические генетические и приобретенные факторы риска самого СД (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и др.) предрасполагают и стимулируют развитие кардиоваскулярной патологии у таких пациентов и составляют основу гипотезы единой природы этих заболеваний, что отличает диабетиков от общей популяции. Необходимо отметить не только большую частоту встречаемости (в 1,4–4,1 раза чаще, чем в общей популяции), но и более мощное негативное влияние традиционных факторов риска ИБС у больных СД 2. Так, согласно данным исследования MRFIT, абсолютный добавочный риск развития ИБС у больных СД составляет 25 на 10 000 человеко-лет, а наличие любого фактора риска ИБС у лиц с СД 2 приводит к 3-кратному увеличению сердечно-сосудистой смертности. Именно поэтому коррекция факторов риска развития ИБС при СД 2 представляется более эффективной мерой профилактики, чем непосредственно лечение пациентов с СД 2 и ИБС. Лечение же ИБС у больных СД практически идентично ведению больных с ИБС в общей популяции. В качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ проводится внедрение принципов здорового образа жизни, которые на деле реализуются лишь в незначительной мере, а также достаточно эффективная, своевременная фармакотерапия. Далее мы рассмотрим патогенетические аспекты развития атеросклероза, возможности профилактики и оптимальной коррекции атеросклеротического процесса у пациентов с СД 2.

Патогенез атеросклеротического повреждения сосудов. На основании результатов многочисленных международных исследований было показано, что патогенетическая природа атеросклероза при СД 2 полиэтиологична и складывается из каскада последовательных нарушений, свойственных для эссенциального

атерогенеза, а также присоединения специфических для диабета факторов. Соотношение этих звеньев атерогенеза при СД до конца не ясно, поскольку в большинстве случаев атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции и значительно быстрее прогрессирует. СД 2, как правило, ассоциирован не с одним, а одновременно с несколькими факторами риска ИБС. Экспертами научных кардиологических ассоциаций выделены следующие факторы, повышающие риск развития ИБС:

- 1) стиль жизни (высококалорийное, обогащенное жиром питание, табакокурение, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия);
- 2) модифицируемые физиологические факторы (повышенное АД, повышенный уровень в крови общего холестерина, ХС ЛПНП, ТГ; СД 2, ожирение, тромбогенные факторы);
- 3) немодифицируемые личностные факторы (возраст, пол, наличие в семье у мужчин в возрасте моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет ИБС или других атеросклеротических заболеваний, наличие признаков ИБС или других атеросклеротических заболеваний).

Однако у больных СД 2 не меньшее значение имеют такие специфические нарушения, как длительная ИР, гиперинсулинемия, вариабельность суточной гликемии и т.д. Другими словами, при СД 2 имеет место взаимодополняющее действие указанных выше факторов, что приводит к ускорению и усилению процессов развития атеросклероза. На современном этапе ключевыми механизмами повышения риска формирования атеросклероза у больных СД 2 считаются:

- 1) эндотелиальная дисфункция;
- 2) диабетическая дислипидемия;
- 3) инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- 4) гиперкоагуляция;
- 5) нарушение фибринолиза;
- 6) повышенная агрегационная способность тромбоцитов;
- 7) оксидативный стресс;
- 8) автономная нейропатия;
- 9) токсическое действие гипергликемии.

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция является предвестником и следствием атеросклероза. Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию гипергликемии, циркулирующих конечных продуктов гликирования, окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении продукцией биологически активных веществ, тем самым определяют тонус нижележащих гладкомышечных клеток сосудов, поддерживают неадгезивность интимы, влияют на клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке.

Секреторная функция эндотелия стимулируется механическими и гормональными стимулами по системе обратной связи. Регуляция сосудистого тонуса в значительной мере определяется балансом вырабатываемых эндотелием сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Эндотелий сосудов — это мультифункциональная система, которая препятствует возникновению тромбоза и атерогенеза и регулирует кровоток, продуцируя оксид азота, главный медиатор реактивности сосудов. В норме оксид азота ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, а также влияет на проницаемость эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных макромолекул. Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, и может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол. При СД нарушается функция эндотелия посредством ряда доказанных механизмов:

- 1) окисление ЛПНП;
- 2) гипергликемия;
- 3) гиперинсулинемия;
- 4) оксидативный стресс;
- 5) повышенный уровень СЖК.

Клинические последствия эндотелиальной дисфункции не ограничиваются увеличением степени атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в снижении коронарного резерва у больных с сопутствующей артериальной гипертонией и ангиографически неповрежденными коронарными артериями. С.В. Treasure и соавт. показали, что у таких больных отмечен выраженный сосудосуживающий ответ коронарных артерий на ацетилхолин. Неадекватное регулирование коронарного сосудистого тонуса также способствует развитию коронарного атеросклероза. Клетки эндотелия активно участвуют в формировании коллатерального кровотока, который снижен у пациентов с СД 2, что может объяснить увеличение количества случаев инфаркта миокарда и возникновение ХСН после инфаркта миокарда у этих пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что дисфункция эндотелия как раннее клиническое проявление заболевания часто сопровождается устойчивостью к сосудорасширяющему действию инсулина, тесно связана с состоянием инсулинорезистентности, нарушением продукции активных форм кислорода и цитокинов. Вероятно, что наряду с состоянием инсулинорезистентности в развитии указанных выше сосудистых нарушений задействованы и другие механизмы.

Дислипидемия. Известно, что дислипидемия является важнейшим фактором риска развития атеросклероза коронарных артерий и часто встречается при СД 2. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания, в США у 69% больных СД выявляются характерные нарушения липидного обмена. Повышенный уровень холестерина ЛПНП, особенно процентного содержания малых плотных частиц ЛПНП, триглицеридов, и пониженный уровень ХС ЛПВП составляют такое понятие, как диабетическая дислипидемия. Диабетическая дислипидемия способствует развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего ХС и общей фракции ХС ЛПНП, атерогенное действие которой усиливается при присоединении гипергликемии натощак и постпрандиально и сохраняется после ее коррекции.

Гипертриглицеридемия и увеличение фракции малых плотных частиц ЛПНП способствуют увеличению содержания пенистых клеток в атероме. Такая структура ЛПНП ассоциируется с 3-кратным повышением риска инфаркта миокарда. Особое внимание роли ТГ как фактора риска ИБС обусловлено взаимосвязью постпрандиальных уровней ТГ с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, в первую очередь коронарных. Известно, что уровень триглицеридемии натощак обусловлен в основном концентрацией ЛПОНП, продуцируемых в печени, и продуктами их обмена («осколочными частицами» — ремнантами), с высоким содержанием ТГ. Постпрандиальный уровень триглицеридемии связан с уровнем хиломикронов и их «осколков», также обогащенных ТГ. Основными факторами, ответственными за очистку плазмы от липопротеидов, обогащенных ТГ, являются липопротеинлипаза, аполипопротеин Е и «осколочные» рецепторы. Хиломикроны и ЛПОНП гидролизуются липопротеинлипазой, связанной с эндотелием. Ремнанты липопротеидов, «осколки» хиломикронов и ЛПНП могут поступать в печень через так называемые рецепторы аполипопротеинов Е. Рецепторы ЛПНП и белок, связанный с рецептором ЛПНП, влияют на поглощение ремнантов печенью и другими тканями организма. Ремнанты могут входить в артериальную стенку, захватываться макрофагами с превращением в атерогенные пенистые клетки и составлять основной компонент жировых полос в ранней стадии атеросклероза. Таким образом, ремнанты, обогащенные ТГ, участвуют в формировании атером на ранних стадиях их развития и увеличивают содержание в них пенистых клеток. Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, у больных СД 2 достоверно связана с уровнем гиперинсулинемии и ИР.

Характеристика дислипидемий у пациентов с СД 2:

- высокая распространенность;
- типичный для больных СД липидный спектр сыворотки крови: повышение мелких, плотных частиц ХС ЛПНП, ТГ, снижение ХС ЛПВП;

- дислипидемии в основном обусловлены инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, патологическим спектром липопротеидов, а также висцеральным ожирением;
- развитие дислипидемий коррелирует с декомпенсацией СД, при улучшении параметров суточной гликемии наблюдается улучшение липидного профиля;
- при СД 2 холестерин и триглицериды представляются одинаково атерогенными;
- дефекты липопротеиновых липаз и внутриклеточных липаз являются следствием инсулинорезистентности и вносят существенный вклад в формирование дислипидемий;
- окисление ЛПНП повышает риск развития атеросклероза.

Однако дислипидемия не может полностью объяснить повышение процента развития ИБС. При любом уровне липидов у пациентов с СД ИБС протекает тяжелее, чем у людей без диабета, возможно, из-за повышенного содержания ЛПНП. К тому же повышение окисления ЛПНП у пациентов с СД было ассоциировано с повышенным риском развития ИБС, возможно, в связи с усилением эндотелиальной дисфункции. Окисленные ЛПНП токсичны для клеток эндотелия, они препятствуют вазодилатации через инактивацию оксида азота и вызывают разрушение эндотелия.

Тромбогенез. Пациенты с СД 2 имеют большую предрасположенность к повышению свертываемости крови. Происходит депрессия фибринолиза: уменьшается активность тканевого активатора плазминогена, повышается синтез и активность ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), снижается концентрация α_2 -антиплазмина. Концентрация РАI-1 существенно повышается как в сыворотке крови, так и в атеросклеротически измененных участках артерий пациентов с СД 2, что ассоциировано с возрастанием риска развития ИМ. Основным источником РАI-1 являются эндотелий сосудов и клетки печени. Гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, гиперинсулинемия, гиперпроинсулинемия, СЖК и ТГ являются сильными агонистами синтеза РАI-1. Атерома у лиц с СД содержит в 2 раза больше РАI-1, чем у лиц без диабета, отражая существенный дисбаланс

между процессами активации и ингибирования плазминогена. Большие количества РАI-1, содержащиеся в сосудистой стенке при диабете, блокируют миграцию гладкомышечных клеток и способствуют формированию атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток в сосудистой интиме. Такие нестабильные, склонные к разрывам атеросклеротические бляшки называют «бляшками-убийцами».

Кроме того, при СД 2 были установлены повышенные уровни протромбиновых факторов (таких как тканевой фактор, фибриноген и фактор VII) и большая степень агрегации тромбоцитов в ответ на их активацию. Тромбоз в результате агрегации тромбоцитов также ассоциирован с высоким уровнем глюкозы крови, клинически эта склонность к тромбообразованию снижается при улучшении гликемического контроля. Состояние повышенной агрегационной способности тромбоцитов можно объяснить усилением действия антитромботических факторов, таких как ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Участие гиперинсулинемии и ИР в развитии атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Под воздействием гиперинсулинемии увеличивается способность тромбоцитов к агрегации: снижаются концентрации цАМФ и цГМФ в тромбоцитах, повышается синтез тромбоксана. Повышаются концентрации прокоагулянтов: фибриногена, фактора фон Виллебранда, прокоагуляционная активность, активность тромбина. Снижаются концентрация и активность антитромботических факторов: активность антитромбина III, сульфатация эндогенного гепарина. При СД нарушенная фибринолитическая функция коррелирует с тяжестью ССЗ и является независимым фактором риска инфаркта миокарда.

Оксидативный стресс. Оказывается, что на молекулярном уровне оксидативный стресс играет важнейшую роль в атерогенезе при СД 2. Под оксидативным стрессом понимают такое состояние клетки, при котором происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности,

что нарушает баланс окислительно-восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. В сердечно-сосудистой системе свободные радикалы могут модулировать тонус и структуру сосудов. Реактивные формы кислорода полимеризуют гиалуроновую кислоту и модулируют активность металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, что приводит к разрушению протеогликанов и коллагена, а в итоге к нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки. Свободные радикалы нарушают эндотелийзависимый баланс коагуляция/фибринолиз, повышают продукцию трансформирующих факторов роста и сосудистого эндотелиального фактора роста, которые подавляют способность эндотелиальных клеток к регенерации после повреждения. Помимо влияния на рост и структуру сосудов, реактивные формы кислорода способны изменять их сократительные и дилататорные реакции. Кислородные радикалы мобилизуют Ca^{2+} из саркоплазматического и митохондриального депо и активируют Na^+/H^+ -обменник, что приводит к защелачиванию внутриклеточной среды, оказывая прямое стимулирующее влияние на сократимость гладкомышечного слоя сосудистой стенки. Кроме того, морфологическая целостность гладкомышечной стенки сосудов зависит от организации мембранных миофиламентов. Кислородные радикалы могут повреждать клеточный цитоскелет, вызывая выраженные морфологические и структурные изменения, увеличивать проницаемость эндотелия с экстравазацией белков плазмы и других макромолекул, одновременно привлекая провоспалительные белки и клетки, что усугубляет повреждение сосудов.

Дополнительный фактор, который повреждает субэндотелиальные пространства — это перекисное окисление липидов (ПОЛ), усиливающееся при участии свободных радикалов. Повышение проницаемости эндотелия делает возможным внесосудистое проникновение пероксидов липидов. Благодаря своей способности к хемотаксису модифицированные ЛПНП мобилизуют макрофаги для аккумуляции внутри клеточной стенки. Макрофаги, кото-

рые захватывают молекулы ЛПНП, под действием свободных радикалов и/или неферментативного гликирования формируют пенистые клетки, что инициирует образование атеромы.

Следует отметить, что гипергликемия способствует повышенному образованию химически активных свободных радикалов кислорода и неферментному гликированию белков, которое изменяет их структуру и функцию. В конечном счете эти видоизмененные белки (известные как конечные продукты гликирования) накапливаются у пациентов с хронической гипергликемией. Действие конечных продуктов гликирования (посредством рецепторов к конечным продуктам гликирования) вызывает повышение проницаемости стенки сосудов, повышение прокоагулянтной активности, адгезию молекул, приток моноцитов, которые способствуют повреждению сосудистой стенки. Также они вызывают дислипидемию путем изменения рецептора-посредника ЛПНП.

Диабетическая кардиомиопатия, автономная нейропатия. Диабетическая кардиомиопатия характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков. Гипертрофия и ригидность сердечной мышцы приводят к повышению диастолического давления, уменьшению ударного объема, что вызывает нарушение диастолического расслабления. Морфологические изменения мелких сосудов в диабетическом миокарде представляют собой гиалиновый артериосклероз, утолщение базальных мембран, капиллярные микроаневризмы и сниженную капиллярную плотность. Вопрос о роли структурных и функциональных повреждений мелких сосудов в развитии диабетической кардиомиопатии все еще остается дискуссионным. При СД уменьшается максимальный фармакологический коронарный резерв (коронарный сосудистый резерв) и ухудшается эндотелийзависимое коронарное сосудорасширение. Сниженный коронарный резерв может понизить порог возникновения ишемии миокарда, особенно при наличии коронарного стеноза. Предполагается, что диабетическая кардиомиопатия оказывается следствием по-

вторных эпизодов ишемии миокарда, которая является результатом структурных и функциональных расстройств мелких сосудов вследствие капиллярного спазма из-за нарушения работы кальциевых каналов. Такой процесс приводит к гибели клеток с последующим развитием локального фиброза и реактивной гипертрофии в ответ на некроз миокарда.

Метаболические изменения при СД, приводящие к повреждению сократительной функции миокарда, непосредственно вызваны гипергликемией. Главное препятствие к использованию глюкозы в диабетическом сердце — замедление ее транспорта сквозь мембраны сарколеммы в миокард, вероятно, из-за истощения транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Другой механизм снижения окисления глюкозы реализуется через подавляющий эффект окисления СЖК на комплекс пируватдегидрогеназы, под воздействием которого пируват превращается в ацетил-КоА, поступает в митохондрии и подвергается там окислительному фосфорилированию с образованием АТФ. Избыточное накопление СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов (вследствие усиленного липолиза) приводит к преобладанию процессов Р-окисления СЖК, накоплению пирувата и лактата в цитоплазме, что вызывает угнетение окислительного фосфорилирования глюкозы и снижение количества АТФ, получаемой в процессе гликолиза. В результате формируется дефицит кислорода, что вместе с накоплением токсичных промежуточных продуктов обмена жирных кислот приводит к тяжелым морфологическим изменениям и нарушению функции миокарда. Данные патологические процессы сопровождаются нарушением кальциево-натриевого обмена, накоплению внутри кардиомиоцита кальция, развитию ригидности сердечной мышцы.

Автономная нейропатия, повышающая предрасположенность к развитию злокачественной аритмии, является другим возможным механизмом высокой заболеваемости и смертности от ИБС пациентов с диабетом. У 40–50% пациентов наблюдается вагосимпатический дисбаланс в результате парасимпатической денервации, причем преимущественно поврежда-

ются задненижние сегменты миокарда, указывая на наличие региональной гетерогенности кардиальной симпатической денервации. Получающиеся колебания в областях денервации в миокарде могут привести к аритмии и внезапной сердечной смерти. Степень нарушения симпатической иннервации отличается в дистальной и проксимальной части левого желудочка: в диабетическом сердце проксимальная гипериннервацией сочетается с дистальной денервацией. В области симпатической гипериннервации, где имеется существенный дефицит сосудорасширяющего резерва, происходит изменение миокардиального кровотока. Исследование связи миокардиальной иннервации и изменения кровотока на фоне инфузии аденозина показало, что миокардиальный кровоток у субъектов с автономной нейропатией был значительно ниже (43%) в проксимальных сегментах, тогда как кровоток в дистальных участках миокарда был сравним с нормой. Эти результаты отражают наличие нарушения региональных функциональных отношений в левом желудочке, на уровне проксимальных и дистальных миокардиальных сегментов. Помимо нарушений симпатической иннервации, в диабетическом сердце присутствуют изменения уровней катехоламинов и адренергических рецепторов в миокарде.

Пятилетняя выживаемость пациентов с СД, которые не имеют нейроорганических осложнений, превышает 99%, в то время как пациенты с развернутой клиникой автономной нейропатии имеют 25–40% шансов смерти в течение 5 лет.

Гипергликемия. Участие хронической гипергликемии в формировании атеросклеротического процесса в сосудистой стенке частично рассматривалось в предыдущих разделах. Оно реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, усиление окислительного стресса и диабетических липидных нарушений, а также в результате прямого воздействия на кардиомиоциты, сердечную проводимость и изменений в мелких сосудах сердца. Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для фор-

мирования специфического клеточного компонента атером. Гипергликемия приводит к формированию таких атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует появлению разрывов ее фиброзной капсулы. Как следствие — развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки. Именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием внутрикоронарного тромбоза провоцирует внезапную смерть или формирование клинической картины острого коронарного синдрома. Асимптоматический разрыв бляшек приводит к быстрому развитию недостаточности кровообращения из-за возникающей обтурации микроциркуляторного сосудистого русла ниже места разрыва. Подобные разрывы у больных СД 2 встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета.

Влияние повышенных уровней глюкозы крови на риск развития ИБС обнаружено во многих исследованиях. Установлено, что у людей с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки отмечается достоверно более высокая смертность от ССЗ. Бессимптомная гипергликемия, особенно у женщин, является существенным фактором риска развития ИБС. При увеличении уровня HbA_{1c} на 1% риск развития ССЗ возрастает на 10%. По данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), при СД 2 тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови статистически значимо снижает частоту развития микрососудистых осложнений. Влияние жесткого гликемического контроля на риск развития макрососудистых осложнений было менее существенным — выявлялась лишь тенденция к снижению комбинированного показателя частоты развития смертельного ИМ, несмертельного ИМ и внезапной смерти. Однако в более поздних исследованиях была выявлена связь между степенью коррекции уровня глюкозы в крови и частотой развития макрососудистых осложнений. Результаты крупного проспективного обсервационного исследования EPIC-Norfolk (European Prospective Investigat-

ion of Cancer and nutrition), включавшего 25 623 мужчин и женщин в возрасте 45–79 лет, свидетельствуют о том, что при СД у мужчин риск смерти также в значительной степени зависит от уровня HbA_{1c} . Уже начиная с уровня HbA_{1c} выше 5,5% риск ССЗ возрастал в 1,56 раза, а при значении данного показателя выше 7% — в 5,01 раза. В среднем повышение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождалось увеличением смертности от ССЗ на 38%, а смертности от ИБС на 44%. О важной роли нарушений углеводного обмена в развитии ИБС также говорят результаты недавно завершенного обсервационного исследования EuroHeart Survey on Diabetes and the Heart, включавшего 4961 больных из 25 стран Европы. Данные, полученные в этом исследовании, показали, что в момент обращения за медицинской помощью по поводу острых и хронических форм ИБС частота выявления нормального уровня глюкозы в крови составляла только 29 и 34% соответственно. В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), в котором оценивали риск смерти в зависимости от уровня гликемии натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой более чем у 25 000 пациентов, было установлено, что постпрандиальная гипергликемия (ППГ) сопровождается достоверным увеличением риска смерти от любой причины, в том числе и от сердечно-сосудистых осложнений. При этом гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение. Независимо от уровней гликемии натощак при высокой ППГ риск смертности был в 1,7–2,25 раза выше. Эти данные свидетельствуют о том, что при оценке риска при СД 2 необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и HbA_{1c} , но и величину ППГ.

Профилактика ИБС у больных СД 2-го типа. Модификация факторов риска ИБС. Строгий контроль сопутствующих факторов риска играет важную роль в снижении риска развития раннего атеросклероза, ИБС и последующих серьезных осложнений у пациентов с СД 2. На этом должен быть сделан основной акцент. Всем пациентам с СД 2 должна быть объяснена важность соблюдения диетических

рекомендаций перед назначением фармакотерапии. Помимо контроля кратности приемов пищи и подсчета количества сложных углеводов, необходимо дополнительно уменьшить потребление насыщенных жиров до менее 7% от суточного калоража, а холестерина до менее 200 мг/сут, чтобы снизить уровень ХС ЛПНП. Рекомендуется увеличить потребление сырых овощей, клетчатки до 10–25 г/сут, что также будет способствовать нормализации уровня ХС ЛПНП. Согласно рекомендациям АДА и NCEP-АТР-III (National Cholesterol Education Panel — Adult Treatment Panel III), допускается потребление общего количества жира 25–35% от общего суточного количества калорий, представленного мононенасыщенными и ненасыщенными жирами. Это может помочь снизить уровень ТГ и повысить уровень ХС ЛПВП. Однако пациентам с очень высоким уровнем ТГ в сыворотке крови (> 500 мг/дл) предлагается уменьшить количество пищевых жиров до 15% от суточного калоража в целях предотвращения развития панкреатита и хиломикронемии. В результате максимально правильно подобранной диеты можно достичь снижения уровня ХС ЛПНП на 15–25 мг/дл.

Другим важнейшим компонентом здорового образа жизни являются мероприятия, направленные на снижение массы тела и увеличения физических нагрузок, которые должны быть индивидуально адаптированы. Пациенты с СД 2 могут иметь особенности диеты или физической активности, связанные с наличием у них диабетических микрососудистых осложнений, нейропатии, сопутствующих заболеваний или вида гипогликемизирующей терапии. Из физических нагрузок чаще таким больным рекомендуется ходьба, плавание, велосипедные прогулки, гимнастика для рук и ног и т.д.

С позиций многофакторного подхода к профилактике атеросклероза и ИБС при СД 2 на ключевые позиции выходит необходимость поддержания строгого метаболического контроля, в первую очередь гликемии и липидного обмена. Хотя тщательный гликемический контроль достоверно значимо уменьшает микрососудистые нарушения при диабете, радикальное улучшение сердечно-сосудистого прогноза

у больных СД 2 при усилении гликемического контроля окончательно доказано не было. Многочисленные международные исследования так и не доказали однозначной пользы жесткого гликемического контроля в отношении снижения частоты развития ИБС, фатального и нефатального ИМ, инсульта. Следовательно, несмотря на абсолютно обоснованный вклад гипергликемии в патогенез повышенной заболеваемости ИБС, нет четкой доказательной базы в пользу того, что ее нормализация позволяет снизить ССЗ и сердечно-сосудистую смертность. Однако хороший гликемический контроль может значительно улучшить функцию эндотелия, показатели липидного профиля сыворотки крови: снизить уровень ТГ, на 10–15% снизить уровень ЛПНП, изменить к лучшему композиционный состав ЛПВП, и ЛПНП, уменьшить проявления хронического воспаления и т.д.

Препараты, применяемые для коррекции углеводного обмена, также могут в небольшой степени повлиять на профилактику сердечно-сосудистых событий. Такие противодиабетические препараты, как метформин и тиазолидиндионы, непосредственно уменьшают выраженность инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которые при СД напрямую связаны с большинством метаболических нарушений и системной гипертензией. В то же время ПСП могут повысить риск ССЗ вследствие прибавки массы тела, гиперлипидемии или ХСН (табл. 5.35). Следовательно, от выбора вида гипогликемизирующей терапии зависит возможность больного получить потенциальную пользу или риск, повлиять на отдаленный прогноз.

Так, метформин, представитель группы бигуанидов, повышает чувствительность печеночных и мышечных клеток к действию инсулина, таким образом способствуя снижению его секреции, и уменьшает продукцию глюкозы печенью. Доказано, что метформин единственный из всех ПСП снижает риск развития макроангиопатий. В крупнейшем проспективном исследовании UKPDS в группе пациентов, принимающих метформин, риск развития макроангиопатий снизился на 30%. На современ-

Таблица 5.35

Описанные эффекты ПСП у пациентов с СД и ИБС

Препарат	Физиологическое действие					
	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	Прибавка массы тела	Уровень инсулина	Неблагоприятное действие на сердце
ПСМ	—	—	—	+	↑	Аритмии
Метформин	↓↓	Нерезко ↑	↓	Нет	↓	Лактат-ацидоз
Тиазолидиндионы	↓	↑	↑	+	↓	ХСН
Акарбоза	—	—	—	—	—	Неизвестно
Репаглинид	—	—	—	—	t	Неизвестно

ном этапе метформин является базовым препаратом для моно- и комбинированной терапии СД 2. Метформин противопоказан пациентам с выраженными гипоксическими состояниями, почечной недостаточностью и при проведении исследований с контрастированием. Таким образом, при определенных вмешательствах прием метформина должен быть отменен за 48 ч до введения контраста. Если пациент принимал метформин в предшествующие 48 ч и почечная функция нормальная, контраст можно ввести без отсрочки. Если функция почек нарушена, и пациент принимал метформин в предыдущие 24 ч, процедура должна быть отложена. Лактат-ацидоз — единственное возможное осложнение при терапии метформином, встречается крайне редко и не зависит от дозы препарата и длительности терапии.

Препараты сульфонилмочевины (глипизид, глибенкламид и глимепирид) стимулируют секрецию инсулина путем связывания с К-зависимыми АТФ-каналами на β -клетках поджелудочной железы. Препараты сульфонилмочевины могут неблагоприятно воздействовать на клетки сердечной мышцы, содержащие большое количество К-зависимых АТФ-каналов путем изменения условий, способствующих возникновению ишемии и вызывающих аритмии. Однако это требует дальнейших исследований, поскольку течение ИБС у пациентов с СД 2 на фоне приема ПСМ не ухудшается. Препараты из группы тиазолидиндионов (пиоглитазон, росиглитазон) повышают чувствительность к инсулину на уровне жировой и мышечной тканей, тормозят глюконеогенез в печени. Ле-

чение тиазолидиндионами может увеличить массу жировой ткани, преимущественно подкожной жировой клетчатки, и вызвать прибавку в весе, особенно в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином. Другим осложнением является задержка жидкости, которая может привести к развитию ХСН и обострению ИБС. Тиазолидиндионы противопоказаны пациентам с ХСН и получающим инсулинотерапию. Тем не менее терапия глитазонами может улучшать такие показатели, как РА1-1, уровни СРБ и матриксной металлопротеиназы ММР-9, равно как и уровень лейкоцитов, положительно влияя на липидные показатели, что может благоприятно отразиться на суммарном риске развития атерогенеза и ССЗ у пациентов с СД 2.

Глюкобай — ингибитор α -глюкозидазы, не имеет клинически значимого неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему и по сути имеет преимущество по контролю за ППГ. Последнее исследование показало, что у пациентов с НТГ, принимавших глюкобай, относительный риск развития ИБС снизился на 49%, а артериальной гипертензии — на 34%. Хотя положительный эффект гликемического контроля в профилактике макроангиопатий является спорным, его вклад в модификацию факторов риска весьма существенный.

Помимо улучшения гликемии, требуется коррекция и других распространенных факторов риска. Так, исследование MRFIT показало, что смертность от ИБС пациентов с диабетом, имеющих один дополнительный фактор риска, возрастает в 2 раза, а с тремя факторами риска

становится более чем в 3 раза выше. Сохраняющийся высокий уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов, получающих лечение по поводу СД, подчеркивает необходимость активного снижения артериального давления у таких больных. Следует отметить, что артериальная гипертензия наблюдается почти у 40% пациентов с впервые выявленным СД 2. Строгий контроль АД снижает процент нефропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании Systolic Hypertension in Europe у пациентов с СД, умеренно контролирующихся АД, которые были выбраны для активного лечения, относительное снижение заболеваемости ИБС составило 69%. В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) снижение абсолютного риска осложненных форм ИБС было в 2 раза больше у пациентов с СД, чем без него. Согласно АДА, целевое значение уровней АД у пациентов с СД должно составлять менее 130/80 мм рт. ст., частично из-за того, что исследование Hypertension Optimal Treatment (HOT) продемонстрировало сокращение уровня заболеваемости ИБС на 51% при целевом диастолическом давлении менее 80 мм рт. ст. по сравнению с целевым давлением 90 мм рт. ст. И даже желателен еще более низкий уровень АД. Исследование UKPDS также продемонстрировало, что при целевом систолическом давлении менее 120 мм рт. ст. риск развития осложнений СД 2 минимальный. Ингибиторы АПФ и БРА являются препаратами первого ряда у пациентов с СД, хотя добавление 2-го, 3-го или даже 4-го препарата из других классов гипотензивных средств часто бывает необходимо. Эти два класса препаратов снижают процент осложнений СД (таких как нефропатия и ретинопатия), а также макроангиопатий. Анализ данных исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation trial, в которое было включено 3577 пациентов с СД, подвергшихся наблюдению в течение 4,5 лет, показал, что в группе пациентов, принимающих рамиприл, риск развития инфаркта миокарда снизился на 22%, инсульта — на 33% и общей смертности — на 24%. Исследование Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) показало, что при лечении лозартаном паци-

ентов с СД, имеющих артериальную гипертензию и гипертрофию левого желудочка, уровень общей смертности и смертности от ССЗ снизился значительно, чем при лечении атенололом. Микроальбуминурия является маркером диабетической нефропатии. Она также может быть маркером ССЗ, ранней смертности от ССЗ и предиктором долгосрочного результата после проведения коронароангиографии. При анализе более чем 2700 пациентов, которым была проведена эта операция, уровень смертности в течение 2 лет возрос на 85% у пациентов, страдающих диабетом, с протеинурией. У пациентов с СД без протеинурии этот уровень был таким же, как и у пациентов без диабета. Следствием проведения эффективной терапии ингибиторами АПФ и БРА явилось составление рекомендаций для ежегодной профилактики альбуминурии.

Строгий липидный контроль, главным образом при помощи статинов, помогает пациентам с СД 2 увеличить продолжительность жизни так же, как и пациентам без СД с уже существующей ИБС. Целевой уровень холестерина ЛПНП у пациентов с СД должен быть < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл). На сегодняшний день сформулированы четкие критерии оптимальных значений липидного спектра, к которым следует стремиться при лечении больных СД 2 (табл. 5.36).

Пациентам с ССЗ и уровнем ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) необходимо рекомендовать фармакотерапию одновременно с изменением образа жизни. У пациентов с СД 2 терапию статинами можно применять независимо от уровня ХС ЛПНП, если возраст старше 40 лет и уровень холестерина 130 мг/дл или больше. АДА и NCEP-АТР-III также рекомендуют придерживаться приоритетности в лечении дислипидемий у больных СД 2. Опираясь на результаты крупных клинических исследований, показавших безопасность и эффективность доступных лекарственных препаратов, наибольший приоритет в коррекции отдается снижению уровней ХС ЛПНП. Следующей по значимости в плане коррекции следует необходимость повышения уровней ХС ЛПВП, и только потом снижение уровней ТГ.

Таблица 5.36

Целевые значения параметров липидного спектра крови (рекомендации АДА)

Липидные параметры	ммоль/л
<i>Целевые значения</i>	
Общий холестерин	Менее 4,5
ХС ЛПНП	Менее 2,6
ХС ЛПВП	Более 1,0 (муж.) Более 1,2 (жен.)
Триглицериды	Менее 1,77
Коэффициент атерогенности	Менее 4,0
<i>Уровни ХС ЛПНП, при которых необходимо начинать фармакотерапию</i>	
Для лиц с ИБС, любым ССЗ и заболеваниями периферических сосудов	Более 2,6
Для лиц без ИБС, ССЗ и заболеваний периферических сосудов	Более 3,3
<i>Целевые значения ХС ЛПНП на терапии</i>	
Для лиц с ИБС, любым ССЗ и заболеваниями периферических сосудов	Менее 2,6
Для лиц без ИБС, ССЗ и заболеваний периферических сосудов	Менее 2,6

На сегодняшний день самыми популярными препаратами для коррекции липидных нарушений во всем мире стали статины. В Heart Protection Study у пациентов с СД, получающих симвастатин, риск развития ИБС снизился на 33%, коронарная смертность на 20%, а частота развития первого нефатального ИМ — на 37%. Польза медикаментозной профилактики была очевидна независимо от наличия окклюзии сосудов или повышенного уровня холестерина. Из результатов следует, что уровень ХС ЛПНП 1,8–2,1 ммоль/л (70–80 мг/дл) более желателен. Исследование Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), включавшее только больных с СД 2, также доказало пользу статинов для первичной профилактики ИБС. В группе лечения аторвастатином частота развития острого коронарного синдрома, инсульта или выполнения реваскуляризации миокарда оказалась на 37% ниже, чем в группе плацебо. И хотя исходный пороговый уровень ХС ЛПНП, при котором применение статинов у больных с СД 2 нужно считать обязательным, не был определен, исследователи CARDS по-

лагают, что «один уровень ХС ЛПНП не может определять целесообразность назначения статинов при СД 2-го типа». Важно понять, существуют ли пациенты с СД 2 с настолько низким риском развития ССЗ, чтобы можно было отказаться от использования статинов. В еще одном, очень важном исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) с 5-летним периодом наблюдения было установлено, что прием симвастатина снижал показатель поражения коронарных артерий на 27%, как у больных СД 2, так и у больных высокого сердечно-сосудистого риска, но без диабета. Применение симвастатина при СД 2 снижало коронарную смертность на 20%, а частоту развития первого нефатального ИМ на 37%. Среди больных СД без признаков атеросклероза риск сосудистых осложнений снизился на 33% и на 27% среди пациентов с СД с исходным уровнем ХС ЛПНП ниже 3 ммоль/л. Применение статинов у больных с СД значительно снижало риск развития тяжелых ССЗ даже в отсутствие гиперхолестеринемии или клинических признаков ИБС. Исследование 4S продемонстрировало снижение количества осложненных форм ИБС на 55%, смертности на 43% и инфаркта миокарда на 55% на фоне терапии симвастатином при проведении вторичной профилактики у пациентов с СД 2 и ИБС.

В целях сравнения эффективности липидснижающей терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 португальскими учеными был выполнен метаанализ опубликованных рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Липидснижающая терапия, назначенная в целях первичной профилактики, была одинаково эффективна как у пациентов с СД 2, так и без него. Снижение риска первого неблагоприятного клинического исхода, связанного с поражением коронарных артерий, составило 21% у больных СД 2 и 23% у лиц без СД на фоне терапии статинами. При анализе РКИ по вторичной профилактике осложнений ССЗ среднее снижение риска коронарных событий было схожим, однако абсолютное снижение риска оказалось в 3 раза больше в группах вторичной профилактики, чем в группах первичной

профилактики сердечно-сосудистых событий. Кроме того, выявлен ряд различий в группах вторичной профилактики между диабетиками и лицами без СД. Снижение риска нефатального инфаркта миокарда на фоне терапии статинами составило 39% у больных СД 2 и 29% у лиц без СД, смерти от коронарных событий — 30% у пациентов с СД 2 и 21% у лиц без диабета, инсульта — 36 и 22%, снижение реваскуляризации миокарда — 30 и 23% соответственно. Таким образом, польза вмешательства оказалась выше у пациентов с СД, особенно при вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Лечение пациентов с СД фибратами, безусловно, необходимо, так как эти препараты снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛПВП. В Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Study лечение гемфиброзилом уменьшило риск ИМ на 24% у пациентов с СД, но не повлияло на продолжительность жизни. Комбинированная терапия статины плюс фибраты весьма перспективна. Ряд исследований показали, что комбинация аторвастатина и фенофибрата у пациентов с СД была более эффективной в плане улучшения липидного спектра, чем терапия каждым из препаратов в отдельности, и не было суммации побочных эффектов.

Несмотря на то что прием аспирина с профилактическими целями пациентами с СД 2 не был систематически исследован, очевидно, что он имеет положительный эффект и безопасен. Исследование Physician's Health Study показало снижение риска развития инфаркта миокарда на 60% у пациентов с СД, получающих аспирин (325 мг) в течение 5 лет, в сравнении с 44% в общей популяции. Несмотря на опасение, что аспирин может оказывать нежелательный эффект при наличии диабетической ретинопатии, в исследовании HOT отмечалось снижение заболеваемости ССЗ на 15% без увеличения риска кровотечения. Также исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy Study показало, что аспирин не вызывает изменения на глазном дне. Целесообразность применения аспирина в качестве вторичной профилактики ИБС и ее осложнений на сегодняшний день не вызывает сомнений. В качестве первичной

профилактики может принести пользу людям старше 40 лет с высоким сердечно-сосудистым риском.

В табл. 5.37 представлены общие данные по стратегии профилактики ИБС у больных СД 2, использованной в известном исследовании Steno-2. Исследование Steno-2 показало, что многофакторное вмешательство в поддающиеся изменению факторы риска у пациентов, страдающих СД 2, с микроальбуминурией (уровень альбумина в моче 30–250 мг/дл) снизило процент микро- и макроангиопатии более чем на 53% по сравнению с пациентами на традиционном лечении. Такой всесторонний подход на сегодняшний день рекомендуется американской и европейскими диабетическими ассоциациями.

Таблица 5.37

Многофакторный подход к профилактике ИБС при СД 2

Изменяемый фактор	Вмешательство
Диета	Количество потребляемых жиров в сутки < 30%, насыщенных жирных кислот < 10%
Упражнения	Длительность > 30 мин 3–5 раз в неделю
Прекращение курения	Курящие пациенты и их супруги должны быть приглашены для участия в семинарах по прекращению курения
Лечение и-АПФ	Всем пациентам вне зависимости от цифр АД показаны БРА при наличии противопоказаний для назначения и-АПФ
Витамины	Витамин С (250 мг), витамин D (100 мг), фолиевая кислота (400 нг), пиколинат хрома (100 нг)
Аспирин	150 мг (все пациенты)
Гликемический контроль	HbA _{1c} < 6,5%
Артериальная гипертензия	САД < 130 мм рт. ст. ДАД < 80 мм рт. ст.
Липиды	ХС общий < 4,53 ммоль/л (< 175 мг/дл) Уровень ТГ натощак < 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл)

Итак, основные принципы профилактики атеросклероза и ИБС при СД 2 могут быть сформулированы следующим образом:

- 1) начинать необходимо с изменения образа жизни у всех пациентов, характеризующихся нецелевыми уровнями липидов крови;
- 2) приоритетная цель — снижение ХС ЛПНП менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), а если есть сопутствующие ССЗ, то целевой уровень ХС ЛПНП должен быть менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л);
- 3) фармакотерапию необходимо начинать при уровне ХС ЛПНП более 130 мг/дл (3,3 ммоль/л), однако важно помнить, что при наличии ССЗ фармакотерапия может быть начата при любом уровне ХС ЛПНП;
- 4) если уровень ХС ЛПНП 100–129 мг/дл, то необходимо либо
 - интенсифицировать терапию, направленную на снижение ХС ЛПНП, либо
 - добавить другой препарат, модифицирующий атерогенную дислипидемию (фибрат или никотиновая кислота), либо
 - интенсифицировать контроль других факторов риска, включая гипергликемию;
- 5) если уровень ТГ > 200 мг/дл, необходимо достигать целевого уровня ХС ЛПВП не менее 130 мг/дл;
- 6) если уровень ТГ < 200 мг/дл, уровень ЛПВП < 40 мг/дл, лечение должно включать препараты, направленные на увеличение ХС ЛПВП (фибрат или никотиновая кислота).

Управление ИБС при СД 2-го типа. Инфаркт миокарда — частая причина смерти пациентов с СД, и процент пациентов с СД и острой ишемией миокарда достаточно высок. Хотя только 6–8% населения страдает СД 2, у 20–30% пациентов с СД существует ИБС и более 50% умирает от ССЗ. Несмотря на почти такой же процент случаев ИМ, уровень смертности после ИМ у пациентов с СД в 2–3 раза выше, чем у пациентов без СД, и они более склонны к развитию ХСН и инсульта. Также очень частым, характерным для СД 2 событием является повторное развитие ишемии, что сопровождается большим риском возникновения постинфарктной стенокардии и 5-кратным риском смертельного исхода

от ИМ или нестабильной стенокардии за 1 год. Ниже рассмотрены многочисленные факторы, объясняющие эти плохие результаты.

Предполагаемые причины плохих результатов у больных СД 2 и острой ишемией:

- 1) более обширное поражение эпикарда при ИБС;
- 2) уже существующая диабетическая кардиомиопатия;
- 3) вагосимпатический дисбаланс, снижающий порог развития опасных для жизни аритмий;
- 4) безболевая ишемия миокарда;
- 5) снижение коллатерального кровотока;
- 6) повышение инсулинорезистентности при развитии острой ишемии миокарда.

Лечение пациентов с СД 2 и острой ишемией миокарда аналогично лечению пациентов без СД. Так же как и у недиабетиков, тромболитическая терапия снижает смертность пациентов с СД, у которых развился инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*. По сути эта терапия может быть более эффективной, чем у пациентов без СД.

Метаанализ 9 больших исследований Fibrinolytic Therapy Trialists, в рамках которых проводилась фибринолитическая терапия (включившие более 43 000 пациентов, из которых более 4500 страдали СД), обнаружил, что после тромболитической терапии в течение 35 дней выжило 35 человек на 1000 пациентов с СД, получавших лечение, и 17 — на 1000 пациентов без СД. Несмотря на это повышение процента выживаемости у пациентов с СД, риск смерти продолжает превышать таковой у пациентов без диабета в 1,7 раза. Наличие диабетической ретинопатии не является противопоказанием для тромболитической терапии. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa оказывают особенно существенный положительный эффект у пациентов с СД, возможно, в связи с их основной способностью к гиперагрегации тромбоцитов. Метаанализ 6 крупномасштабных исследований лечения ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa показал, что у 6458 пациентов с СД и острым коронарным синдромом на 26% снизился уровень смертности через 30 дней. Этот эффект даже более поразителен в подгруппе пациен-

тов, которым во время госпитализации была проведена ангиопластика, и равен снижению смертности на 70%. Однако этот метаанализ показал, что в группе пациентов без СД лечение не снизило уровень смертности. В ряде исследований первоначальное стентирование в комбинации с терапией абциксимабом у пациентов с СД и без него привело к сохранению большего участка ткани миокарда и снижению на 64% уровня смертности, риска развития инсульта или повторного инфаркта через 6 мес. в сравнении с группой пациентов, получающих тромболитическую терапию. В Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries lib study в группе пациентов, которым была первоначально проведена чрескожная транслюминальная коронароангиопластика вместо тромболитической терапии, на 30% снизился уровень смертности и риск развития повторного инфаркта миокарда и инсульта через 30 дней.

Стресс-индуцированная гипергликемия ассоциирована с повышенным уровнем смертности у пациентов с острым ИМ, и ее устранению следует придавать большое значение. В частности, в исследовании Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 620 пациентов с СД и острым ИМ были распределены в 2 группы: традиционное лечение и интенсивная терапия, включающая инфузии глюкозы и инсулина по меньшей мере в течение первых 24 ч с последующим подкожным введением инсулина 4 раза в день ежедневно по меньшей мере 3 мес. В группе интенсивной терапии уровень смертности снизился на 30% через 1 год. На основании этих данных Американская кардиологическая коллегия поставила строгий гликемический контроль на первое место в рекомендациях по ведению больных с острой ишемией миокарда.

Около 25% всех операций по реваскуляризации коронарных артерий проводятся у больных с СД, но оптимальная стратегия реваскуляризации еще находится на этапе обсуждения. Пациенты с СД, которым собираются провести коронароангиографию, подвергаются более высокому кардиальному риску в связи с наличием множества сопутствующих заболеваний (например, ожирение, артериальная гипертония,

ХСН и почечная дисфункция). Также у них высокий процент ИМ в анамнезе. Несмотря на повышенный риск у пациентов с СД, быстрый положительный эффект после проведения ангиопластики аналогичен таковому у пациентов без СД. Однако клинические результаты и результаты по данным ангиографии через длительный промежуток времени хуже, с процентом рестеноза после баллонной ангиопластики от 47 до 71% — почти в 2 раза выше, чем у пациентов без СД. Сужение просвета в дальнейшем больше, и частота полной окклюзии сосудов, вызванная повышенным ответом неоинтимы после проведения коронарографии и ремоделированием сосудов. После баллонной ангиопластики у пациентов с СД повышается процент ИМ без смертельного исхода, последующего шунтирования или повторной ангиопластики. По данным National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry, уровень внутрибольничной смертности был в 3 раза выше, а уровень смертности через 9 лет — в 2 раза выше у пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД, которым была проведена ангиопластика. Таким образом, требуется большее количество исследований и более длительный период отдаленного наблюдения за пациентами.

Так же, как и в случае ангиопластики, положительный эффект при стентировании у больных с СД аналогичен таковому у пациентов без СД. Считается, что стентирование значительно снижает уровень рестеноза (кроме сосудов мелкого калибра). VanBelle и соавт. обнаружили, что стентирование снизило риск развития рестеноза через 6 мес. (по данным ангиографии) у пациентов с СД с 63 до 25%. Несмотря на улучшенные результаты по данным ангиографии, у пациентов с СД остается более высокий процент пролиферации неоинтимы, рестеноза при наличии стента, нарушение васкуляризации, окклюзия стентированного сосуда, инфаркт миокарда в последующем и сердечная смерть. В сравнении с другими клиническими предикторами высокого риска, такими как множественное стентирование или узкий просвет сосуда после операции, СД является самым важным предиктором рестеноза при наличии стента и нарушения реваскуляриза-

ции. У пациентов с сосудами меньшего диаметра (2–2,8 мм) при стентировании так же, как и при ангиопластике, были высокими процент рестеноза за 1 год по данным ангиографии (45 и 44% соответственно) и реваскуляризации (20 и 25% соответственно). Повышенный уровень неблагоприятных исходов также существует при шунтировании. Среди 908 пациентов, которым было проведено шунтирование, уровни внутрибольничной смертности (2,2 vs 0,3%) и нарушения реваскуляризации (16,6 vs 12,3%) были выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без диабета. Последние клинические результаты также были хуже, при этом общая выживаемость без симптомов заболевания за 1 год составила 68% среди пациентов с СД, в сравнении с 79% среди пациентов без СД.

Итак, СД 2 является независимым предиктором развития ИБС и ее осложнений. Прогнозируемое увеличение числа больных диабетом показывает, что СД 2 и атеросклероз продолжают быть большой медицинской проблемой для практикующих врачей и здравоохранения почти всех стран мира. Ключевое, приоритетное значение должно придаваться профилактическим мероприятиям. Многофакторный подход к реализации таких программ, например в исследовании Steno-2, обеспечивает лучший план лечения, основанный на доказательной медицине, для профилактики атеросклероза и ИБС. Оптимальное лечение пациентов с СД и острой ишемией требует использования проверенных средств, таких как аспирин или β-блокаторы, строгого гликемического контроля с внутривенным введением инсулина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и выполнения операции по реваскуляризации, которая является наиболее эффективной. Существующие в данное время клинические рекомендации по лечению пациентов с СД с клинически выраженным атеросклерозом коронарных артерий основаны на результатах важных клинических исследований, но многие вопросы остаются нерешенными. Несколько важных многоцентровых исследований, таких как Future Revascularization Evaluation in Diabetic Patients Optimal Management of Multivessel Disease (сравнение при множественном поражении коронарных

артерий) и др., находятся в стадии выполнения и помогут определить оптимальную стратегию лечения.

Литература

- Агеев Ф.Т.* Что ограничивает применение статинов в повседневной амбулаторной практике? // Сердце. — 2004. — Т. 3. — № 3. — С. 46–149.
- Александров А.А., Дедов И.И.* Сахарный диабет и коронарный резерв миокарда: перспективы статинов // РМЖ. — 2005. — Т. 13. — № 28 (252). — С. 1944–1947.
- Гонохова Л.Г.* Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых больных с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5 (4). — С. 105–110.
- Дедов И.И., Александров А.А.* Диабетическое сердце: casus magna // Сердце. — 2004. — Т. 3. — № 1. — С. 5–9.
- Дедов И.И., Александров А.А.* Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда // Consilium Medicum. — 2004. — № 9. — С. 4–9.
- Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательническая Л.И. и др.* Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) // Кардиология. — 2003. — № 5 (43). — С. 42–47.
- Сусеков А.В.* Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 5. — № 6. — С. 119–122.
- Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А.* Анализ эффективности применения аторвастатина в терапии пациентов с метаболическим синдромом // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14. — № 13. — С. 36–40.
- Adiels M., Taskinen M.R., Boren J.* Diabetic Dyslipidaemia // Curr. Opin. Lipidol. — 2006. — Vol. 17 (13). — P. 238–246.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006 // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29 (1). — P. 4–42.
- Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1880–1890.
- Bell D.S.H.* Diabetic Cardiomyopathy // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2949–2953.
- Bertoni A.G., Tsai A., Kasper E.K., Brancati F.L.* Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (10). — P. 2791–2795.
- Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American

- Heart Association // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30 (1). — P. 162–172.
- Ceriello A., Davidson J., Hanefeld M. et al.* Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update // *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Disease*. — 2006. — Vol. 16 (7). — P. 453–456.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al.* On behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 685–696.
- Davidson M.B.* Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/pre-diabetes: new section in diabetes care // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26 (11). — P. 3179.
- Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al.* Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 2271–2276.
- Executive summary of the third 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) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2589.
- Garg A.* Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 641–642.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al.* The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 227–239.
- Haffner S.M.* Dyslipidemia management in adults with diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (1). — P. 68–71.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2005–2016.
- HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
- Ho J.E., Paulre F., Mosca L.* Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2812–2816.
- Irons B.K., Kroon L.A.* Lipid management with statins in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 39 (10). — P. 1714–1718.
- Isley W.L., Miles J.M., Patterson B.W., Harris W.S.* The effect of high-dose simvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Lipid Research*. — 2006. — Vol. 47. — P. 193–200.
- Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al.* Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2901–2907.
- Khaw K.T., Wareham N., Luben R. et al.* Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk) // *Brit. Med. J.* — 2001. — Vol. 322 (7277). — P. 15–18.
- Manzella D., Barbieri M., Rizzo M.R. et al.* Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulindependent diabetic patients: effects of metabolic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2769–2774.
- Todd Harst R., Lee W.* Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139 (10). — P. 824–837.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C.* Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 335.

5.2.12. Сахарный диабет и беременность

(И.Ю. Демидова, Н.Ю. Арбатская)

Физиологическая беременность всегда является серьезным испытанием прочности механизмов, регулирующих углеводный обмен. Именно поэтому любая беременность сама по себе является фактором риска развития гестационного диабета (ГСД). В основе причины подобного явления лежит развивающаяся во время беременности физиологическая ИР, имеющая важный адаптационно-приспособительный характер. Биологический смысл формирования ИР при беременности заключается в создании исключительных возможностей накопления и запаса энергии матерью. В случае голода накопленная энергия позволяет некоторое время обеспечивать питательными веществами плод и саму мать и благодаря этому выжить обоим. Развитию ИР способствуют существенные гормональные и метаболические изменения, которые последовательно

происходят у беременной на всех уровнях обмена веществ.

С первых дней физиологической беременности у всех женщин наблюдается снижение уровня гликемии натощак (в среднем на 0,5–1,0 ммоль/л). Причиной низкого уровня гликемии в утренние часы при беременности является ускоренный клиренс глюкозы вследствие снижения ее почечного порога до 8,0 ммоль/л (по сравнению с 10,0 ммоль/л вне беременности). Другими причинами более низкой гликемии натощак являются снижение предшественников глюконеогенеза в крови и повышение потребления глюкозы фетоплацентарным комплексом. При беременности высокий уровень гормонов плаценты и инсулина подавляют протеолиз, а периферические ткани и фетоплацентарный комплекс активно потребляют аминокислоты. Вследствие этих процессов в организме беременной снижается количество циркулирующих аминокислот, являющихся предшественниками глюконеогенеза. Следовательно, создаются условия для снижения утренней гликемии при физиологической беременности и для гипогликемии при использовании большими сахароснижающих средств. В то же время уровень постпрандиальной гликемии при беременности обычно повышен, что связано с замедлением двигательной активности ЖКТ и быстрым всасыванием углеводов вследствие этого.

Ведущую роль в изменениях метаболизма во время беременности играет плацента, которая является мощным эндокринным органом, обеспечивающим поддержание нормального гормонального гомеостаза как у матери, так и у плода. Наиболее значимое влияние на обмен веществ оказывают такие гормоны фетоплацентарного комплекса, как прогестерон, плацентарный лактоген и эстрогены, концентрация которых на протяжении беременности существенно меняется.

Так, до 16-й недели беременности наблюдается лишь незначительное нарастание уровня эстрогенов и прогестерона. С 17–18-й недели их продукция начинает быстро увеличиваться. После 10-й недели беременности в крови начинает определяться плацентарный лактоген,

которому отводится ведущая роль в нарушении углеводного обмена, а сам плацентарный лактоген считается главным диабетогенным гормоном беременности. Концентрация этих гормонов на протяжении беременности прогрессивно увеличивается и к третьему триместру в 5–6 раз превышает их уровень до зачатия.

Плацентарный лактоген имеет чисто плацентарное происхождение и синтезируется в синцитиотрофобласте с самых ранних сроков гестации. Его концентрация нарастает параллельно сроку беременности и увеличению массы плаценты. По структуре плацентарный лактоген имеет большое сходство с гормоном роста (хорионический соматомаммотропин). Подобно ГР, он активизирует синтез ДНК и пролиферацию клеток у плода, что ускоряет его рост. Плацентарный лактоген обладает не только лакто-, сомато- и лютеотропной активностью, но и оказывает значительное влияние на все виды обмена веществ у матери и плода. В частности, плацентарный лактоген является антагонистом действия инсулина на периферии и обладает мощной липолитической активностью, активизирует липолиз, что приводит к повышению в крови уровня СЖК. Следовательно, при беременности имеется предрасположенность для повышения в крови кетоновых тел, а при СД — к кетоацидозу.

Прогестерон совместно с плацентарным лактогеном снижает транспорт глюкозы внутрь клетки. Кроме того, прогестерон угнетает связывание инсулина на пострецепторном уровне, что также усиливает имеющуюся ИР.

Эстриол стимулирует образование печенью большого количества кортизолсвязывающего глобулина. Высокая его концентрация ведет к снижению уровня кортизола в крови, что по принципу обратной связи стимулирует секрецию АКТГ гипофизом и приводит к повышению продукции кортизола корой надпочечников. Гиперкортизолемиа у беременных способствует замедлению транспорта глюкозы в клетки и усилению инсулинорезистентности уже на самых ранних сроках беременности.

Нарастающий уровень эстрогенов усиливает секрецию пролактина, который, возможно, также влияет на углеводный обмен, снижая

толерантность к глюкозе во втором триместре беременности.

Помимо развивающихся во время беременности физиологических гормональных изменений, большой вклад в развитие ИР вносят и другие факторы: высокая активность инсулиназы плаценты, повышение калорийности пищи и снижение физической активности у матери.

Несмотря на перечисленные изменения метаболизма, глюкоза крови у здоровых беременных ниже нормальных значений, а тем более всех рекомендуемых в настоящее время критериев компенсации СД при беременности. Использование системы постоянного мониторинга глюкозы доказало, что во время физиологической беременности у здоровых женщин гликемия ниже принятых в настоящее время норм, но при этом колеблется в очень узких пределах. Так, гликемия натощак составляет $4,1 \pm 0,66$ ммоль/л, а на пике всасывания углеводов (через 70 ± 13 мин после начала приема пищи) — $6,1 \pm 0,7$ ммоль/л.

Физиологические изменения обмена веществ у здоровых беременных, связанные с естественным течением данного процесса, у больных СД неминуемо приводят к декомпенсации заболевания. Так, во время беременности у больных СД наблюдается склонность к развитию диабетического кетоацидоза и гипогликемических состояний, нередко требующих экстренных вмешательств.

Учитывая изложенные выше современные представления об изменении метаболизма во время беременности, очевидно, что для поддержания нормогликемии у пациенток с СД требуется постоянный самоконтроль гликемии для четкой коррекции дозы вводимого инсулина в каждую инъекцию.

Так, в I триместре беременности активное поглощение глюкозы формирующейся плацентой и периферическими тканями, а также снижение глюконеогенеза могут стать причиной тяжелых гипогликемий, особенно в утренние часы. Потребность в экзогенном инсулине на ранних сроках беременности при любом типе СД обычно снижается более чем на 10–20% по сравнению с таковой до зачатия. Вследствие

этого у большинства больных СД 2 потребность в экзогенном инсулине в этот период беременности вообще отсутствует и лишь незначительной части пациенток для поддержания нормогликемии достаточны минимальные дозы инсулина, естественно, при жестком соблюдении диеты.

В то же время токсикоз первой половины беременности у больных СД 1 может явиться причиной быстрого развития диабетического кетоацидоза.

Во II и III триместрах у всех беременных нарастает инсулинорезистентность, которая при наличии СД требует обязательного увеличения дозы вводимого инсулина. Так, потребность в экзогенном инсулине обычно увеличивается в 2–3 раза по сравнению с таковой до беременности, а с 36-й недели увеличивается незначительно или даже снижается к родам. На самых последних сроках беременности требуется особенно тонкий подбор дозы инсулина. Введение необоснованно больших доз препарата незадолго до родоразрешения создает подкожное депо инсулина, который продолжает всасываться в кровь, а резкое снижение инсулинорезистентности после отделения последа приводит к риску возникновения гипогликемии у матери. В связи с этим необходимость введения инсулина в раннем послеродовом периоде и в первые 24–48 ч после родов нередко отпадает. На этом этапе также требуется постоянный самоконтроль гликемии, так как для формирования физиологической лактации у женщины необходима нормогликемия.

Таким образом, каждая беременность сопровождается физиологическими гормонально-метаболическими изменениями, существенно влияющими на углеводный обмен. У женщин, имевших нормальную толерантность к глюкозе, на фоне беременности формируются условия для развития СД. При наличии СД на фоне наступившей беременности создаются все условия для декомпенсации углеводного обмена, что резко отягощает прогноз и для матери, и для плода.

Нарушения углеводного обмена во время беременности делятся на две большие группы:

предгестационный сахарный диабет (ПГСД) и гестационный сахарный диабет (Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.02).

1. Предгестационный сахарный диабет:

- сахарный диабет 1-го типа;
- сахарный диабет 2-го типа;
- другие типы сахарного диабета.

2. Гестационный сахарный диабет (~90%):

- Манифестировавшие во время беременности или невыявленные до нее:
 - сахарный диабет 1-го типа;
 - сахарный диабет 2-го типа;
 - другие типы сахарного диабета.
- Гестационный сахарный диабет.

Предгестационный сахарный диабет. Сахарный диабет любого типа является одним из самых опасных экстрагенитальных заболеваний во время беременности, так как гипергликемия ассоциируется с высоким риском развития перинатальных, акушерских и сосудистых осложнений у матери и плода.

Осложнения, развивающиеся во время беременности при СД у матери:

- декомпенсация СД;
- гестозы первой и второй половины беременности;
- самопроизвольный аборт;
- артериальная гипертензия беременных;
- пиелонефрит и другие инфекции мочевыводящих путей;
- многоводие;
- преждевременные роды;
- аномалии родовой деятельности;
- травматизм во время родов;
- родоразрешение путем операции кесарево сечение;
- послеродовые осложнения;
- гипогалактия;
- возникновение и прогрессирование поздних осложнений СД: ретинопатия, нефропатия, нейропатия, макроангиопатия (ИБС);
- материнская смертность.

Перинатальная заболеваемость и смертность при наличии у матери СД:

- врожденные пороки развития;
- задержка внутриутробного развития плода;

- антенатальная гибель плода;
- хроническая гипоксия;
- опережение внутриутробного развития плода;
- внутриутробное инфицирование;
- функциональная и морфологическая незрелость новорожденного даже при доношенной беременности;
- макросомия;
- травматизм во время родов;
- асфиксия;
- дыхательные расстройства;
- респираторный дистресс-синдром;
- транзиторная гематурия;
- метаболические нарушения адаптации новорожденных к жизни:
 - гипогликемия;
 - гипокальциемия;
 - гипомагниемия;
 - гипербилирубинемия;
 - полицитемия;
 - тромбоцитопения;
- интранатальная и постнатальная гибель плода.

Осложнения со стороны плода и матери при ГСД во многом идентичны таковым при ПГСД. Исключение составляют врожденные пороки развития, самопроизвольные аборты и прогрессирование сосудистых осложнений СД, которые прямо связаны с гипергликемией в первом триместре беременности. ГСД обычно возникает во второй половине беременности, в связи с чем перечисленные осложнения для него не столь характерны.

До недавнего времени в нашей стране понятие «сахарный диабет и беременность» ассоциировалось исключительно с СД 1. В настоящее время в Российской Федерации насчитывается около 190 000 женщин репродуктивного возраста, страдающих СД 1-го и 2-го типов. Учитывая тот факт, что контингент больных СД 2 с каждым годом «молодеет», а возраст первородящих в последние годы становится старше, не удивительно, что прогрессивно увеличивается не только количество больных ГСД, но и предгестационным СД 2.

Одним из серьезных последствий декомпенсации СД на самых ранних сроках беремен-

ности является эмбриопатия, которая прежде всего проявляется врожденными пороками развития (ВПР). Формирование ВПР происходит в процессе органогенеза, т.е. до 8-й недели беременности от последней менструации (до 6-й недели от момента зачатия). Многие женщины, особенно с нарушением менструального цикла, на этих сроках даже не подозревают о наступившей беременности. Это значит, что в случае декомпенсации сахарного диабета, предшествующей зачатию, закладка всех жизненно важных органов плода происходит в условиях губительной гипергликемии.

Врожденные пороки развития у ребенка при декомпенсации СД 1 у матери проявляются у 6–12% живорожденных детей. Наиболее типичными ВПР являются следующие.

- Синдром каудальной регрессии (наиболее частый ВПР при СД 1 у матери) (рис. 5.16, см. вкладку).
- Транспозиция органов.
- Аномалии мочеполовой системы:
 - удвоенный мочеточник;
 - агенезия почек;
 - поликистоз;
 - крипторхизм.
- Пороки сердца.
- Анэнцефалия.
- Спинномозговая грыжа.
- Анальная/ректальная атрезия.

Декомпенсация СД любого типа в течение всего остального срока беременности приводит к развитию у ребенка диабетической фетопатии, к которой относятся задержка внутриутробного развития и антенатальная гибель плода, хроническая гипоксия, опережение внутриутробного развития (макросомия), внутриутробное инфицирование.

Последствиями диабетической фетопатии являются преждевременные роды, асфиксия в родах, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни, неонатальные болезни, интранатальная и постнатальная смертность.

Таким образом, для исключения эмбриопатии и ВПР женщина, страдающая СД, должна быть идеально компенсирована уже к моменту зачатия. Для предотвращения развития диа-

бетической фетопатии необходимо обеспечить компенсацию углеводного обмена в течение всей беременности. Обеспечение стабильной компенсации СД до зачатия и на протяжении всей беременности резко снижает опасность любых последствий и позволяет у большинства больных их полностью избежать. Это значит, что женщины детородного возраста, страдающие СД любого типа, должны заранее планировать будущую беременность.

Недостаточная информированность больных СД о последствиях зачатия и вынашивания плода на фоне декомпенсированного СД приводит к тому, что большинство женщин с ПГСД не планирует беременность. Как правило, беременность у них наступает случайно на фоне декомпенсации углеводного обмена, прогрессирующих сосудистых осложнений СД и различных сопутствующих заболеваний.

Планирование беременности при СД. Под планированием беременности подразумевается ее наступление на фоне компенсации сахарного диабета у хорошо обученной и ориентированной в заболевании женщины, без наличия или прогрессирования поздних осложнений СД и каких-либо сопутствующих заболеваний. Это значит, что больная на фоне контрацепции должна качественно обучиться принципам коррекции инсулино-, диетотерапии и самоконтроля, а также пройти полное обследование на предмет выявления осложнений СД и сопутствующих заболеваний с последующим лечением. После достижения компенсации СД и стабилизации всех осложнений заболевания контрацепция прекращается, и больная может беременеть.

Планирование беременности при СД включает ряд подготовительных этапов, успешное соблюдение которых подготовит больную к этому ответственному периоду жизни.

Обучение больных СД. Обучение тактике коррекции гликемии на фоне беременности и при ее планировании играет ведущую роль как в профилактике осложнений со стороны матери, так и плода. Необходимые знания будущая мать и ее партнер приобретают в школе «Беременность и СД». В процессе учебы женщина знакомится с особенностями обмена веществ во время бере-

менности и их влиянием на течение сахарного диабета. Она изучает целевые показатели гликемии при беременности, эффективный самоконтроль, принципы диетотерапии, подбор правильной и безопасной дозы инсулина для коррекции гликемии в каждом триместре. На каждом занятии больная получает конкретную информацию о тактике поведения при возникновении любой ситуации, угрожающей здоровью ее и/или плода. На каждое занятие женщина приходит с дневником самоконтроля, который полностью отражает все действия, предпринятые ею для нормализации гликемии. Все данные тщательно анализируются врачом совместно с пациенткой. Оценивается адекватность каждого действия, после чего даются рекомендации на будущее. В процессе продолжительного интерактивного обучения больная становится активной участницей лечения, способной принять грамотное решение в любой ситуации. Параллельно обучению больные проходят полное медицинское обследование, направленное на выявление стадий осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Комплексное общемедицинское обследование начинается с клинического и биохимического анализов крови, гемостазиограммы, общего анализа мочи и исследования крови на ВИЧ, RW, HBS-Ag и HCV-Ag.

Комплексное гинекологическое обследование включает УЗИ органов малого таза, мазки на инфекции, передающиеся половым путем, и на атипичные клетки. При необходимости обследуется и лечится партнер.

Генетическое консультирование проводится при наличии в анамнезе ВПР и/или СД 1 у супруга.

Комплексное офтальмологическое обследование включает осмотр глазного дна с обязательным расширением зрачка и с последующей лазерной фотокоагуляцией сетчатки при необходимости. Риск прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) во время беременности снижается при обеспечении компенсации СД и проведении лазерной фотокоагуляции до зачатия. Наличие ДР не является противопоказанием к беременности.

Комплексное нефрологическое обследование включает общий анализ мочи, суточную микро-

альбуминурию, пробу Реберга, анализ мочи по Нечипоренко (при необходимости — посев мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам). Женщинам с почечной недостаточностью (креатинин плазмы ≥ 150 мкмоль/л или клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин, протеинурия более 2 г/сут) беременность противопоказана и возможна только на фоне стабилизации состояния после трансплантации почки. У пациенток с ДН функция почек во время беременности может ухудшиться на 8–30%, но степень ДН при этом не изменяется. В связи с этим микроальбуминурическая или альбуминурическая стадии ДН не являются противопоказанием к беременности, но повышают риск развития гестоза во второй половине. До зачатия следует выявить и пролечить бактериурию, которая у женщин с ПГСД часто протекает бессимптомно и служит причиной инфекции мочевыводящих путей беременных.

Комплексное неврологическое обследование. Наличие автономной нейропатии, которая проявляется как гастропарез, неполное опорожнение мочевого пузыря, ортостатическая гипотензия и необъяснимые гипогликемии могут значительно осложнить лечение СД во время беременности. В настоящее время абсолютным противопоказанием к беременности считается тяжелая гастроэнтеропатия (гастропарез, диарея). Однако при использовании постоянной подкожной инфузии инсулина (инсулиновая помпа) гастропарез переходит из разряда абсолютных противопоказаний в относительные.

Комплексное кардиологическое обследование обязательно при длительности СД более 10 лет, так как при заболеваниях коронарных артерий во время беременности повышается риск материнской смертности. Необходимы ЭКГ, эхокардиография, проведение нагрузочных тестов (тредмил-тест, велотренажер).

У всех женщин в обязательном порядке следует оценивать артериальное давление, так как АГ может сопровождать СД или являться его осложнением. У больных СД 1 АГ обычно развивается как следствие диабетической нефропатии. У больных СД 2 АГ часто предшествует развитию диабета и протекает как серьезное сопутствующее заболевание. Постоянный мони-

торинг и контроль АГ до беременности снижает риск прогрессирования ДН, ДР, заболеваний церебральных и коронарных артерий.

Особое внимание уделяется подбору адекватной гипотензивной терапии. Обычно применяемые при сочетании СД и АГ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в связи с их тератогенным действием во время беременности противопоказаны. Бета-блокаторы назначаются только в том случае, если польза от их применения превышает риск для развития плода.

Исследованию функции щитовидной железы во время беременности отводится особая роль, в том числе и у женщин, вообще не страдающих СД. Данное обстоятельство обусловлено тем, что потребность в гормонах щитовидной железы во время беременности резко повышается для идеального обеспечения ими плода на всех стадиях его развития. Даже минимальная гипотироксинемия плода крайне отрицательно сказывается на его развитии. У больных СД 1 патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит) наблюдается значительно чаще, чем в здоровой популяции. В связи с этим все больные СД до наступления беременности должны в обязательном порядке исследовать уровень ТТГ, св.Т₄ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Аутоиммунные заболевания щитовидной железы во время беременности сами по себе могут быть причиной осложнений со стороны матери и плода. Для обеспечения матери йодом, необходимым для нормального синтеза гормонов щитовидной железы, всем женщинам на стадии подготовки к беременности назначается йодид калия (250 мкг/сут в виде Йодомарина или Йодбаланса).

На стадии планирования беременности необходимо обеспечить лечение урогенитальных инфекций и других экстрагенитальных заболеваний, не являющихся абсолютными противопоказаниями к беременности, а также стабилизировать все осложнения СД (ДН, ДР, периферической и автономной полинейропатии, АГ).

До наступления беременности у больной СД необходимо достичь целевых показателей гликемии, рекомендуемых во время беременности (табл. 5.38).

Таблица 5.38

Целевые показатели гликемии для больных СД в период беременности

Время контроля	Гликемия, ммоль/л (глюкометр, калиброванный по плазме)
Натощак, перед едой, в 3 ночи	3,9–5,1
Через 1 ч после еды	До 7,0
HbA _{1c}	≤ 6,0%

У больных СД 1 требуемые критерии компенсации углеводного обмена обеспечиваются интенсифицированной сахароснижающей терапией на фоне постоянного самоконтроля гликемии (7–8 раз/сут).

Больным СД 2, получающим пероральные сахароснижающие средства, все таблетизированные препараты отменяют и назначается инсулинотерапия. При наличии избыточной массы тела им рекомендуется гипокалорийная диета с ограничением легкоусвояемых углеводов.

После достижения целевых показателей компенсации СД при беременности, стабилизации поздних сосудистых осложнений и лечении сопутствующих заболеваний контрацепция отменяется. Больная готова к беременности.

Если в течение года беременность не наступила, необходимо дополнительное обследование супружеской пары по программе «Бесплодие». При наступлении беременности кроме йодид калия женщинам назначается фолиевая кислота (0,6–1,0 мг/сут) для обеспечения нормального развития ЦНС плода.

Обеспечение целевой гликемии во время беременности, родов и лактации. Самоконтроль гликемии. Целью лечения беременных с СД является достижение и поддержание гликемии, соответствующей таковой при физиологической беременности, обеспечение ацетонурии и отсутствия симптоматической гипогликемии. Гликемия контролируется ежедневно перед и через 1 ч после каждого приема пищи, перед сном и в 3 ч ночи (8–10 раз/сут) (см. табл. 5.38).

Глюкозурия при СД не отражает степень компенсации углеводного обмена и не является альтернативой самоконтролю гликемии, тем более во время беременности. В этот период

у женщин усиливается скорость образования мочи, а реабсорбция глюкозы остается на прежнем уровне, что может быть причиной глюкозурии при нормальных показателях гликемии.

Беременным с СД 2, которые находятся только на диетотерапии, достаточно самоконтроля гликемии натощак и после приема пищи.

Жесткие требования к уровню гликемии при беременности всегда сопровождаются риском развития гипогликемий, которые опасны не только для матери, но и для ребенка, так как могут вызвать внутриутробную задержку развития плода. Кроме того, частые, даже легкие гипогликемии сопровождаются рикошетной длительной гипергликемией и являются причиной развития многоводия, отечности и макросомии плода.

Уровень HbA_{1c} в связи с ускоренным эритропоэзом во время беременности следует определять через каждые 4–6 нед. Средняя концентрация глюкозы крови и уровень HbA_{1c} у здоровых беременных женщин снижается приблизительно на 20%. Следовательно, компенсацией СД у беременных следует считать уровень $HbA_{1c} \leq 6,0\%$.

Самоконтроль кетонурии. Причинами возникновения кетонурии во время беременности становятся декомпенсация СД, неадекватное количество употребляемых углеводов, низкая калорийность питания и длительная физическая нагрузка. Хроническая кетонурия во время беременности влияет на развитие нервной системы плода и интеллектуальный потенциал будущего ребенка. Необходимо ежедневно проводить самоконтроль кетонурии в утренней порции мочи для коррекции «голодного» кетоза. Дополнительные измерения уровня глюкозы крови и кетонурии необходимы при гликемии выше 10 ммоль/л и/или при инфекциях, сопровождающихся повышением температуры тела, для предупреждения развития диабетического кетоацидоза.

Диетотерапия. Питание беременной должно быть достаточно калорийным и сбалансированным по основным пищевым ингредиентам для обеспечения всех потребностей растущего организма независимо от того, болеет женщина СД или нет. Полноценная диета при СД и бере-

менности учитывает калорийность продуктов, состав углеводов и равномерное распределение пищевых ингредиентов в течение дня.

Необходимое суточное количество килокалорий беременной зависит от исходной массы тела женщины до зачатия (табл. 5.39).

Таблица 5.39

Суточная потребность в энергии у беременных с сахарным диабетом

Индекс массы тела до беременности (кг/м ²)	Суточная потребность в энергии (ккал/кг/сут)
< 18	36–40
18–24	30
≥ 25 < 30	25
≥ 30–40	18–12

Большая часть суточного калоража пищи во время беременности обеспечивается углеводами (40–45%), а остальная — белками (20–30%) и жирами (20–35%), из которых на долю насыщенных жиров приходится 30%, а полиненасыщенных — 70%.

Постпрандиальный уровень гликемии в значительной степени зависит от состава потребляемых углеводов. В ряде исследований доказана прямая корреляция между уровнем постпрандиальной гликемии выше 6,7 ммоль/л в капиллярной крови и частотой развития макросомии плода. Для предотвращения гипергликемии после еды беременным с СД рекомендуется дробное питание с небольшим количеством углеводов в каждый прием пищи — 2–4 ХЕ (максимум 5 ХЕ в основной прием). Не рекомендуется употребление углеводов с высоким гликемическим индексом, за исключением экстренной необходимости при купировании гипогликемии. Предпочтение в питании должно отдаваться продуктам с высоким содержанием клетчатки и пищевых волокон.

Для равномерного распределения количества килокалорий и углеводов в течение дня рекомендуется три основных и три дополнительных приема пищи в сутки (табл. 5.40).

Женщинам, имеющим избыточную массу тела или значительную прибавку массы тела во время беременности, рекомендуется сократить

или исключить продукты питания с высоким содержанием жиров.

Таблица 5.40

Распределение суточного калоража между приемами пищи в течение дня

Время приема пищи	Распределение энергии (% от суточного калоража пищи)
Завтрак (8:00)	10
2-й завтрак (10:30)	5
Обед (13:00)	30
Полдник (16:00)	10
Ужин (18:00)	30
2-й ужин (21:00)	10
Перекус перед сном (23:00)	5

В период лактации суточная калорийность питания рассчитывается по следующей формуле: *суточная калорийность при лактации* = количество килокалорий, получаемых до беременности, + дополнительные 500–600 ккал, но не менее 1800 ккал/сут даже у женщин с избыточным весом. Кроме того, в период лактации во избежание гипогликемии больная СД 1 должна увеличить количество углеводов на 50 г/сут, а во время кормления ребенка грудью обязательно принимать пищу с высоким содержанием белка и углеводов (молоко, кефир, питьевой йогурт).

Физические нагрузки. У беременных с СД 2 при отсутствии противопоказаний дозированные физические нагрузки являются обязательным компонентом комплексной сахароснижающей терапии. У женщин с СД 1 польза от физических нагрузок не так очевидна, так как на фоне лечения инсулином увеличивается риск опасности гипогликемических состояний. Во второй половине беременности рекомендуются ежедневные прогулки после еды в целях снижения постпрандиальной гипергликемии. Перед физической нагрузкой больные с любым типом СД обязательно должны исследовать гликемию и при необходимости принять углеводы во избежание гипогликемии.

Инсулиноterapia. При беременности используются только человеческие генно-инже-

нерные инсулиновые препараты или разрешенные аналоги.

Результаты контроля гликемии, кетонурии и количество потребляемых углеводов обязательно фиксируются беременными в личном дневнике самоконтроля, так как от этого зависит тактика интенсифицированной инсулинотерапии.

В связи с вышеперечисленными физиологическими изменениями обмена веществ суточная потребность в инсулине (ЕД/кг фактической массы тела/сут) во время беременности постоянно меняется.

В I триместре потребность в инсулине составляет $\approx 0,7$ ЕД/кг/сут, во II $\approx 0,8$ ЕД/кг/сут и в III $\approx 0,9$ –1,0 ЕД/кг/сут.

Половина суточной дозы инсулина (СДИ) приходится на пролонгированный инсулин (ИПД) (инсулин НРН), а 50% — на ИКД или его аналоги (аспарт, лизпро). Распределение суточной дозы между инъекциями представлено в табл. 5.41.

Таблица 5.41

Распределение суточной дозы инсулина у беременных с СД 1

Время введения инсулина	ИКД или его аналоги (часть от СДИ)	ИПД (часть от СДИ)	
		вариант 1	вариант 2
Перед завтраком	1/5 (0,2)	1/5 (0,2)	1/6 (0,2)
Перед обедом	3/20 (0,15)	Через 6–8 ч 1/10 (0,1)	Через 6–8 ч 1/6 (0,2)
Перед ужином	3/20 (0,15)	—	
Перед сном	—	1/6 (0,15)	1/6 (0,2)

Пример расчета и распределения суточной дозы инсулина и углеводов для беременной, страдающей СД 1.

Масса тела беременной с СД 1 составляет 57 кг, срок беременности 7–8 нед.

СДИ: $0,7 \times 57 = 40$ ЕД/сут. Из СДИ 50% инсулина приходится на ИПД (НРН — 20 ЕД/сут), а 50% — на ИКД (Актрапид или Новорапид — 20 ЕД/сут).

Распределение дозы ИКД в течение суток:

- перед завтраком $0,2 \times 40 = 8$ ЕД;
- перед обедом $0,15 \times 40 = 6$ ЕД;
- перед ужином $0,15 \times 40 = 6$ ЕД.

Распределение дозы ИПД в течение суток:

- утром $0,2 \times 40 = 8$ ЕД;
- через 8 ч $0,1 \times 40 = 4$ ЕД;
- через 8 ч $0,15 \times 40 = 6$ ЕД.

Суточная потребность в килокалориях составляет: $57 \times 30 = 1710$ ккал, из которых на долю углеводов приходится, например, 40%, т.е. 684 ккал. При сгорании 1 г углеводов выделяется примерно 4 ккал. То есть образование 684 ккал обеспечивается 171 г углеводов ($684 \text{ ккал} / 4 \text{ ккал} = 171 \text{ г}$). Необходимое в сутки количество углеводов соответствуют приблизительно 14 хлебным единицам (ХЕ). 1 ХЕ соответствует приблизительно 12 г углеводов ($171 \text{ г} / 12 \text{ г} = 14,25 \approx 14 \text{ ХЕ/сут}$).

Распределение суточного количества ХЕ между приемами пищи:

- завтрак — 2 ХЕ;
- 2-й завтрак — 1 ХЕ;
- обед — 3–4 ХЕ;
- полдник — 1–2 ХЕ;
- ужин — 3–4 ХЕ;
- 2-й ужин — 1–2 ХЕ;
- перед сном — 1 ХЕ.

По целому ряду объективных причин у беременных, страдающих СД, очень трудно обеспечить такой же профиль гликемии в течение всех суток, как при физиологической беременности, когда колебания гликемии происходят в очень узких пределах. Кроме того, ранний токсикоз, гастропарез, рефлюкс-заболевания, склонность к гипогликемиям и кетоацидозу создают дополнительные сложности в процессе подбора адекватной дозы инсулина. Вариабельность абсорбции и временные параметры действия базального и пренандиального инсулина, а также развивающаяся при беременности физиологическая инсулинорезистентность еще больше усложняют задачу. Исследование DCST (1983–1993) доказано, что достичь оптимальной компенсации углеводного обмена во время беременности с использованием комбинации инсулина продленного и короткого действия можно только с помощью интенсифицированной инсулинотерапии, при которой количество инъекций без учета частоты самоконтроля составляет минимум 5–6 раз в сутки и чаще. Использование системы постоянного

мониторирования глюкозы наглядно демонстрирует все слабые места самых качественных инсулиновых препаратов, особенно проявляющиеся при беременности. Эти относительные, но ощутимые при беременности недостатки современных инсулиновых препаратов легко устраняются при использовании постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью инсулинового дозатора (помп), являющегося в прямом смысле «золотым стандартом» введения инсулина у беременных с СД (рис. 5.17, см. вкладку).

Впервые данный метод инсулинотерапии применили у больных с СД 1 еще в 1978 г. J.C. Pickup с коллегами. У нас в стране это метод был зарегистрирован и начал использоваться с 2004 г.

Если первая инсулиновая помпа была громоздкой, тяжелой и неудобной для ежедневного применения, то современные модели — это миниатюрные портативные аппараты массой 75–105 г с жидкокристаллическим монитором, встроенным компьютером уместающиеся на ладони.

Метод ППИИ отличается от инъекционной инсулинотерапии прежде всего тем, что в нем используется только один вид инсулина — человеческий простой инсулин или ультракороткий аналог инсулина, что позволило усовершенствовать фармакокинетические параметры препарата на фоне ППИИ. Инсулин поступает в организм через инфузионный набор, состоящий из гибкого катетера и канюли, имплантированной под кожу. Использование инсулиновой помпы позволяет значительно снизить количество проколов кожи пациентом, так как на помповой инсулинотерапии замена катетера для доставки инсулина производится 1 раз в три дня.

Подача инсулина осуществляется инсулиновым дозатором (помпой) по базис-болюсному принципу.

Базисный принцип работы помпы основывается на круглосуточной автоматической подаче микродоз (0,025–0,05 ЕД) короткого или ультракороткого инсулина каждые несколько минут (в зависимости от модели инсулиновой помпы), что позволяет имитировать секрецию

инсулина здоровой поджелудочной железой, особенно при использовании ультракоротких аналогов, отличающихся по степени всасываемости менее чем на 3% в течение суток. Скорость подачи инсулина программируется в соответствии с показателями гликемии вне приемов пищи и может быть изменена в зависимости от индивидуальных особенностей углеводного обмена и режима дня. Однажды запрограммированная базальная скорость не требует дополнительных нажатий кнопок каждый раз, когда по физиологическим потребностям организма в течение суток требуется увеличение или снижение скорости введения инсулина. Такой индивидуальный подход к введению инсулина снижает риск развития гипогликемии в ночное время или в отсутствие приема пищи, а также позволяет избежать феномена «утренней» и/или «вечерней зари» (рис. 5.18). В любой момент времени пациент может самостоятельно увеличить или снизить поступление инсулина с помощью временной базальной скорости, например, увеличить в период болезни или снизить при повышенной физической активности. Более низкая суточная потребность в инсулине на фоне ППИИ, отсутствие депо инсулина, как в случае инъекций, способствуют снижению риска гипогликемий, избавляют от необходимости принимать пищу в отсутствие чувства голода, позволяют избежать инсулинорезистентности и значительной прибавки массы тела.

Постпрандиальные колебания гликемии при использовании помпы нивелируются *болусным* введением инсулина, которое может быть индивидуально запрограммировано в зависимости от вида пищи. «Стандартный» болус вводится, как правило, на углеводную пищу или на снижение гипергликемии. Выбранная доза в «растянутом» болусе вводится за период заданного времени (от 30 мин до 8 ч). «Многоволновой» или болус «двойной волны» содержит в себе «стандартный» и «растянутый» болусы, процентное распределение которых рассчитывается пациентом в зависимости от состава планируемой к приему пищи. «Растянутый» и «многоволновой» болусы применяются при сложном составе пищи (богатой белком и жиром), гастропарезе, раннем токсикозе беременных, при необходимости постепенного снижения гипергликемии (у лиц с пролиферативной ретинопатией, пожилых людей). Использование различных видов болуса обеспечивает пациентам высокую степень свободы в повседневной жизни, позволяя избежать постпрандиальной гипергликемии.

Одна из функций современных инсулиновых помп — это «Помощник болуса» или «Советник болуса». Это встроенный калькулятор дозы инсулина, необходимой на еду и/или на коррекцию гипергликемии. Калькулятор болуса подсчитывает и подсказывает, сколько единиц инсулина требуется ввести на еду с учетом

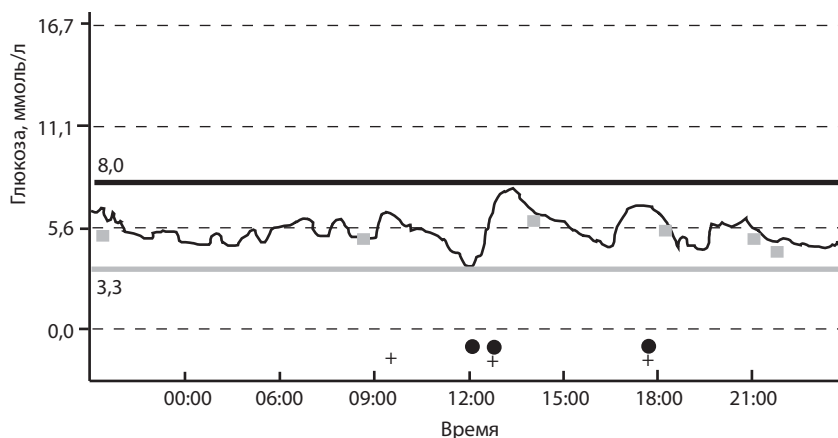


Рис. 5.18. Суточная гликемия у беременной с СД 1 при использовании постоянной подкожной инфузии инсулина при помощи инсулиновой помпы

множества параметров, таких как потребность в инсулине на еду и на коррекцию гипергликемии в разное время суток; текущий показатель гликемии; активный инсулин после предыдущего болюса; целевые показатели сахара крови в разное время суток; состояние здоровья или физическая активность, влияющие на дозу инсулина.

Несмотря на множество автоматических функций, выбор типа введения болюса требует все же участия пациента в оценке состава пищи, состояния своего здоровья, измерения уровня гликемии перед едой. Все эти данные пациент должен внести в программу калькулятора болюса, чтобы получить расчет адекватной дозы инсулина на еду и/или на коррекцию уровня сахара крови, а затем самостоятельно распределить процентное соотношение дозы на «стандартный» и «растянутый» болюсы.

Использование различных вариантов базального и болюсного режимов введения инсулина позволяет наиболее точно имитировать его физиологическую секрецию и снизить вариабельность гликемии в течение дня, при этом не повышая вероятность возникновения гипогликемий, что значительно улучшает качество жизни пациентов. Гибкость изменения подачи инсулина позволяет заблаговременно программировать базальные профили в соответствии с индивидуальными изменениями метаболизма и распорядком дня, тем самым инсулинотерапия подстраивается под пациента, а не наоборот.

Преимущества помповой инсулинотерапии в период беременности очевидны. Так, гибкий режим введения инсулина позволяет сразу реагировать на постоянно меняющуюся потребность в инсулине. Техническая возможность при необходимости быстрого отключения режима базального или болюсного введения инсулина при раннем токсикозе беременных снижает до минимума риск гипогликемий. Использование помповой инсулинотерапии позволяет обеспечить компенсацию СД даже у беременных с гастропарезом, наличие которого при невозможности помповой инсулинотерапии является абсолютным противопоказанием

к беременности. Возможность использования различных болюсных режимов при приеме смешанной пищи снижает резкие колебания постпрандиальной гликемии, являющиеся основным фактором риска развития диабетической фетопатии. Особые возможности базального режима инсулинотерапии при использовании помпы позволяют полностью ликвидировать феномен «утренней зари», нормализовать сон и тем самым улучшить психоэмоциональное состояние беременной. Сохранение в памяти помпы последних болюсов позволяет правильно изменить дозу инсулина на коррекцию гипергликемии в будущем. Очень важно, что на помповой терапии при угрозе преждевременных родов или экстренном родоразрешении можно быстро и эффективно отрегулировать режим базальной инсулинотерапии, что снижает риск декомпенсации СД в этот важный период и предотвращает тем самым гипогликемию новорожденных. Более низкая суточная доза инсулина на помповой терапии во второй половине беременности способствует меньшей прибавке в весе и более быстрому восстановлению формы после родов. Временное снижение базального введения инсулина или его отключение после родов снижает риск гипогликемии и рикошетной гипергликемии в послеродовом периоде, что является залогом успешного становления лактации.

Несмотря на ощутимые преимущества в использовании ППИИ, не следует забывать, что инсулиновая помпа – это всего лишь современное устройство для доставки инсулина в организм. Необходимо помнить, что, как и любой прибор, инсулиновая помпа должна использоваться обученным пациентом под контролем специалиста.

Одним из главных недостатков помповой инсулинотерапии является риск быстрого развития диабетического кетоацидоза. Основной причиной данного осложнения является механическое препятствие для поступления инсулина (обструкция канюли или катетера, дислокация канюли). В случае непоступления инсулина начинает быстро нарастать уровень глюкозы крови, так как в организме за счет от-

сутствия пролонгированного инсулина нет депо инсулина, особенно при использовании ультракороткого аналога. Соответственно через 2–3 ч после прекращения подачи инсулина в крови пациента значительно увеличивается уровень кетоновых тел и сахара.

Другое возможное осложнение, встречающееся при использовании метода ППВИ, — изменение тканей (покраснение, абсцесс) в области введения канюли катетера. Для предотвращения декомпенсации СД, развития кетоацидоза и побочных эффектов при использовании помповой инсулинотерапии пациентам необходимо:

- проводить регулярный самоконтроль гликемии не менее 4 раз в день (7–8 раз в день во время беременности);
- определять наличие кетонов в моче при гликемии выше 13,5 ммоль/л (выше 10 ммоль/л во время беременности);
- иметь при себе «набор помпового пациента» (запасной инфузионный набор, сертер для имплантации канюли, шприц-ручку с ультракоротким инсулином);
- регулярно осматривать место инъекции, проверять катетер на наличие пузырьков воздуха;
- менять места инъекции.

Вероятность развития диабетического кетоацидоза у пользователей инсулиновых помп значительно уменьшается при высокой степени комплаентности пациентов и соблюдении вышеперечисленных правил. Для снижения риска развития возможных осложнений всем пациентам, планирующим перевод на ППВИ, необходимо пройти обучение у врача-специалиста по помповой инсулинотерапии, научиться правилам пользования различными функциями инсулинового дозатора.

Перевод на помповую инсулинотерапию во время беременности показан только грамотным, хорошо обученным и высокомотивированным на данный метод лечения пациенткам.

Инсулинотерапия во время родов. Гипергликемия матери является причиной неонатальной гипогликемии и возникающих в связи с ней неврологических осложнений у новорожденного. Учитывая данное обстоятельство, поддержи-

вать нормогликемию во время родов не менее актуально, чем во время беременности.

Независимо от способа родоразрешения, накануне родов вводится обычная доза ночного пролонгированного инсулина. В активном периоде родов инсулинорезистентность резко снижается и потребность в инсулине падает до нуля. В связи с этим введение инсулина во время потуг обычно отменяется, но строгий контроль гликемии продолжается.

При ведении естественных родов плановые инъекции инсулина отменяются. Осуществляется ежечасный контроль глюкозы крови для поддержания целевой гликемии в пределах 3,9–7,0 ммоль/л.

При гликемии < 3,9 ммоль/л для предотвращения гипогликемии необходимо внутривенно капельно вводить раствор 10% глюкозы со скоростью 80–100 мл/ч (2,5 мг/кг/мин). При уровне гликемии < 3,3 ммоль/л скорость инфузии в последующий час увеличивают вдвое.

При гликемии ≥ 7,0 ммоль/л требуется внутривенное введение короткого инсулина в дозе 2–4 ЕД/ч до достижения уровня гликемии ≥ 3,9 но менее 7,0 ммоль/л.

При наличии показаний родоразрешение у беременной с СД может осуществляться путем проведения операции кесарева сечения. Плановая операция должна проводиться утром и в первую очередь.

Тактика поддержания нормогликемии при операции кесарева сечения. Завтрак и утренние инъекции всех инсулиновых препаратов отменяются. Контроль гликемии осуществляется ежечасно. При гликемии менее 3,9 ммоль/л внутривенно капельно вводится раствор 10% глюкозы (100 мл/ч), а при гликемии > 7,0 ммоль/л — 2–4 ЕД ИКД внутривенно болюсно.

Послеродовый период. Потребность в экзогенном инсулине после родов резко падает, вплоть до отсутствия необходимости его введения в течение первых 24–72 ч после рождения ребенка. Однако, и это очень важно, контроль гликемии и кетонурии при этом не прекращается. После родов инсулинотерапию при СД 1 необходимо возобновлять при гликемии натощак > 5,5 ммоль/л, а через 2 ч после при-

ема пищи > 8,0 ммоль/л. Требуемая суточная доза инсулина в этот период составляет около 0,5–0,6 ЕД/кг/сут.

У женщин с СД 2, получавших до беременности пероральные сахароснижающие препараты, инсулинотерапия показана в том случае, если пациентка кормит ребенка грудью, а гликемия на фоне одной диеты (пероральные сахароснижающие препараты при грудном вскармливании противопоказаны) превышает вышеуказанные показатели.

Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД (табл. 5.42, 5.43).

Если глюкоза венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л и через 1 ч в ходе ПГТТ < 10,0 ммоль/л, а через 2 ч ≥ 7,8 ммоль/л и < 8,5 ммоль/л (что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных), то для беременных это будет вариантом нормы.

По данным различных исследователей, на долю ГСД в общей популяции беременных приходится от 1,0 до 14% случаев (в среднем 7%). Указанные вариации обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью СД 2 в отдельных этнических группах.

Выше указывалось, что беременность является фактором риска развития гестационного сахарного диабета, так как по мере роста и созревания плаценты нарастает инсулинорезистентность. Основную роль в этом процессе играют фетоплацентарные (плацентарный лактоген, прогестерон) и материнские (кортизол, эстрогены, пролактин) гормоны, концентрация которых в крови возрастает по мере увеличения сроков беременности. Увеличение калорийности пищи, снижение физической активности, прибавка массы тела во время беременности тоже усугубляют имеющуюся ИР. Поддержание нормального гомеостаза глюкозы во время беременности обеспечивается компенсаторной гиперинсулинемией и снижением клиренса эндогенного инсулина матери.

При наличии предрасположенности к снижению выработки инсулина компенсаторные

Таблица 5.42

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

Глюкоза венозной плазмы ^{1,2}	ммоль/л	мг/дл
<i>ГСД, при первичном обращении в перинатальный центр</i>		
Натощак	≥ 5,1, но < 7,0	≥ 92, но < 126
<i>ГСД, пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы³</i>		
Через 1 ч	≥ 10,0	≥ 180
Через 2 ч	≥ 8,5	≥ 153

Таблица 5.43

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности⁴

Параметр	Значение
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
HbA _{1c} ⁵	≥ 6,5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

¹ Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

² На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы)

³ По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется.

⁴ Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA_{1c} с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA_{1c}). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1, СД 2 и т.д.

⁵ HbA_{1c} с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study).

возможности β -клеток беременной снижаются, а секретируемого инсулина становится недостаточно для преодоления имеющейся инсулинорезистентности. Постепенно развивается относительный дефицит инсулина, становящийся причиной гипергликемии.

Риск развития ВПР и самопроизвольных аборт, причиной которых является стойкая гипергликемия на ранних сроках беременности, при ГСД такой же, как в общей популяции, так как как ГСД, как правило, развивается после завершения органогенеза у плода.

Для ГСД клинические проявления, обусловленные гипергликемией, такие как полиурия, полидипсия, снижение массы тела, зуд и пр., обычно не типичны. Как правило, ГСД протекает бессимптомно, а для его своевременного выявления необходима активная диагностика.

Декомпенсация ГСД, обусловленная его поздним выявлением или неадекватной сахароснижающей терапией, может явиться причиной перинатальной смертности. Для матери ГСД нередко осложняется преэклампсией и эклампсией, требующими экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности. Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы.

Первая фаза — проводится при первом обращении беременной к врачу. При первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 нед. всем женщинам в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч);
- HbA_{1c} с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study);
- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД (см. табл. 5.43), уточняется его тип в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу.

Если уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$ или случайно определенный уровень глюкозы плазмы $< 11,1$, то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак.

При уровне глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л устанавливается диагноз ГСД (см. табл. 5.42).

Вторая фаза — проводится на 24–28-й неделе беременности. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Оптимальным временем для проведения ПГТТ, по мнению экспертов, считается срок 24–26 недель. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г глюкозы может быть проведен вплоть до 32-й недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным УЗ-таблиц внутриутробного роста ≥ 75 перцентиле, УЗ-признаки диабетической фетопатии).

Правила проведения ПГТТ. ПГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности.

Интерпретация результатов ПГТТ может проводиться врачом любой специальности: акушером, гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом.

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8–14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и пре-

параты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста.

ПГТТ не проводится:

- при раннем токсикозе беременных (рвота, тошнота);
- при необходимости соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);
- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка).

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 мин) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

Этапы выполнения теста

- 1-й этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно, так как при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.
- 2-й этап. При продолжении теста пациентка должна в течение 5 мин выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой (ангидри-

та или безводной) глюкозы, растворенной в 250–300 мл теплой (37–40 °С) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

- 3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 ч после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после второго забора крови, тест прекращается.

Лечение. Результаты лечения больных ГСД и, соответственно, исход беременности для матери и ребенка во многом зависят от степени ориентированности женщины в вопросах терапии данного заболевания. В связи с этим все беременные с ГСД должны пройти обучение в школе «Беременность и сахарный диабет» по программе ГСД, чтобы овладеть навыками проведения эффективного самоконтроля, диетотерапии и инсулинотерапии:

- диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4–6 приемов;
- дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы, плавание в бассейне;
- самоконтроль гликемии и других параметров выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу (целевые показатели гликемии представлены в табл. 5.44).

Самоконтроль включает определение:

- гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 ч после основных приемов пищи;
- кетонурии или кетонемии утром натощак;
- артериального давления;
- шевелений плода;
- массы тела (1 раз в неделю);
- ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

Женщины на диетотерапии должны ежедневно проводить самоконтроль гликемии не менее 4 раз в день (натощак и через 1 ч после основных приемов пищи). Беременные, получающие инсулинотерапию, помимо постпрандиальной

гликемии должны контролировать гликемию перед едой, перед сном и в 3 часа ночи.

Таблица 5.44

Целевые показатели самоконтроля

Показатель	Целевой уровень
Уровень глюкозы, ммоль/л (результат, калиброванный по плазме):	
Натощак	< 5,1
Перед едой	< 5,1
Перед сном	< 5,1
В 03.00	< 5,1
Через 1 ч после еды	< 7,0
Гипогликемия	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	< 130/80 мм рт. ст.

Диетотерапия. Беременным с ГСД назначается гипокалорийная диета с исключением легкоусвояемых углеводов и высоким содержанием клетчатки. Суточная калорийность пищи рассчитывается в зависимости от индекса массы тела (см. табл. 5.39). Женщинам с ожирением (ИМТ ≥ 30) рекомендуется ограничение калорийности пищи на 30–33% в сутки (из расчета 24–15 ккал/кг/сут, но не менее 1800 ккал/сут) для снижения гипергликемии и триглицеридов плазмы; 40–50% энергетического суточного рациона обеспечивается углеводами, 20–30% — белками и 30% — жирами, 90% которых представлены ненасыщенными жирами. Для уменьшения потребления большого количества пищи одномоментно и снижения постпрандиальной гипергликемии питание должно быть дробным. Из питания исключаются легкоусвояемые углеводы (сахар, мед, пирожные, сладкие безалкогольные напитки, молочный шоколад, сладкие фрукты, соки и пр.). Эти продукты быстро и существенно повышают постпрандиальную гликемию и требуют дополнительной коррекции дозой инсулина. Кроме того, они калорийны, но содержат мало питательных веществ. Также из рациона питания больных ГСД обязательно исключаются продукты быстрого приготовления и жирная мясная пища (колбасы, сосиски, жареное мясо и пр.).

Употребление небольшого количества пищи каждые 3 ч позволяет избежать значительного

повышения уровня глюкозы в крови после еды. Обычно рекомендуется три основных приема пищи — завтрак, обед и ужин, и три дополнительных — второй завтрак, полдник и второй ужин. Перекусы снижают чувство голода и позволяют избежать переедания в основные приемы пищи. Жир, который содержится в белковых продуктах, лучше способствует насыщению, чем продукты с высоким содержанием углеводов, и снижает чувство голода. Частый прием небольшого количества пищи облегчает такие симптомы, как тошнота и ощущение сердцебиения, которые наиболее часто вызывают дискомфорт у женщин во время беременности. Учитывая преобладание инсулинорезистентности в утренние часы, беременным с ГСД рекомендуется съесть на завтрак не более 1–2 ХЕ, а предпочтение отдать пище, богатой белками (яйца, творог).

Беременным с ГСД, находящимся на гипокалорийной диете, необходимо ежедневно контролировать кетоновые тела в утренней порции мочи до приема пищи. Обнаруженная в утренние часы кетонурия является показателем неадекватной диеты (низкое содержание калорий и/или углеводов, длительный голодный период между вечерним приемом пищи и завтраком). При появлении кетонурии или кетонемии натощак вводится дополнительный прием углеводов (≈ 15 г) перед сном или в ночное время.

Важным показателем сбалансированной диеты и необходимой суточной калорийности пищи является адекватная прибавка беременной в весе.

Инсулинотерапия. В том случае, если в течение одной недели на фоне диетотерапии не удается достичь целевых показателей гликемии, беременным с ГСД назначается инсулинотерапия. Кроме того, возможно назначение инсулинотерапии при выявлении признаков диабетической фетопатии по результатам экспертного УЗИ плода.* Пероральные сахароснижающие

* Выявление УЗ-признаков диабетической фетопатии требует немедленной коррекции питания и, при наличии возможности, проведения суточного мониторинга глюкозы (CGMS).

препараты во время беременности противопоказаны, так как нет достаточной доказательной базы, свидетельствующей о безопасности их использования при ГСД. Проведено только одно рандомизированное сравнительное исследование применения инсулина и глибурида (глибенкламид) у беременных с ГСД. Перинатальные исходы в обеих группах были одинаковы, однако для окончательной оценки безопасности применения ПСП во время беременности требуются дальнейшие широкомасштабные рандомизированные исследования.

Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений.

Во время беременности назначается только человеческий генно-инженерный инсулин или его ультракороткие аналоги. Данных о безопасности применения пролонгированного аналога человеческого инсулина Гларгин во время беременности нет. Другой пролонгированный аналог Детемир у беременных был одобрен FDA 29 марта 2012 г. В Европе новая инструкция с разрешением применения Левемира у беременных опубликована 10 апреля 2012 г. Также у женщин с ГСД возможно применение комбинированных инсулиновых препаратов, состоящих из смеси ИКД и ИПД. Наиболее эффективной является комбинация 30/70, в которой содержится 30% короткого инсулина и 70% — пролонгированного. Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных. Все инсулиновые препараты должны быть назначены беременным с обязательным указанием торгового наименования.

У пациенток с гипергликемией натощак и после еды начальная доза инсулина обычно составляет 0,4 ЕД/кг/сут. Две трети суточной дозы отводится ИПД, а одна треть — короткому или ультракороткому аналогу. Суточная доза инсулина у женщин с ожирением может достигать 0,8–1,0 ЕД/кг/сут. Под контролем

гликемии (не менее 7–8 раз в сутки) подбираются индивидуальные дозы инсулина и режим инсулинотерапии.

Беременным с гипергликемией натощак и нормогликемией в течение дня для достижения целевой гликемии достаточно назначения ИПД только перед сном (в 22:00) в дозе 0,1–0,12 ЕД/кг/сут. Для избежания ночных гипогликемий необходимо контролировать гликемию в 3 часа ночи (целевая гликемия ночью — 4,0–5,0 ммоль/л).

В том случае, если при ГСД на фоне диетотерапии достигнуты и поддерживаются целевые показатели гликемии, вопрос о необходимости назначения инсулинотерапии решается после проведения УЗИ плода для исключения диабетической фетопатии.

УЗ-признаки диабетической фетопатии:

- крупный плод (размеры диаметра живота ≥ 75 перцентиля);
- гепатоспленомегалия;
- кардиомегалия/кардиопатия;
- двуконтурность головки плода;
- отек и утолщение подкожного жирового слоя;
- утолщение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

При выявлении диабетической фетопатии, несмотря на наличие целевой гликемии у матери на фоне монодиетотерапии, беременной назначается инсулинотерапия. В таких случаях во избежание гипогликемий целесообразно использовать малые дозы (3–4 ЕД) ультракоротких аналогов инсулина перед основными приемами пищи для достижения постпрандиальной гликемии через 1 ч $< 6,7$ ммоль/л.

Роженицам с ГСД, которые всю беременность находились только на диетотерапии, контроль гликемии в родах не требуется. Тем, кто получал препараты инсулина, как правило, во время родов плановая инсулинотерапия отменяется при начале родовой деятельности, но контроль гликемии в первом периоде родов проводится ежечасно. Целевая гликемия в период родов соответствует $\geq 3,9$ и $< 7,0$ ммоль/л. При

гликемии $< 3,9$ ммоль/л для предотвращения гипогликемии вводится 5% раствор глюкозы со скоростью 80–100 мл/ч до достижения целевой гликемии. При гликемии $> 7,0$ ммоль/л возможно внутривенное введение короткого инсулина 1–3 ЕД/ч. После достижения целевой гликемии введение инсулина прекращается.

Физические нагрузки. Для каждой беременной индивидуально подбирается программа физических упражнений в соответствии с ее возможностями. Женщин, ведущих активный образ жизни, следует мотивировать к продолжению физических нагрузок и началу программы упражнений для беременных. Физическая активность облегчает утилизацию глюкозы тканями и снижает гипергликемию.

Акушерская тактика. ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению. При нормальных биометрических УЗ-параметрах плода, отсутствии осложнений у матери и компенсированном углеводном обмене возможно пролонгирование беременности до начала самостоятельной родовой деятельности. Выявленная на 38–39-й неделе беременности макросомия плода (предполагаемая масса тела превышает 4000 г) является показанием к индуцированию родовой деятельности или к родоразрешению через операцию кесарева сечения.

Кормление грудью при ГСД не противопоказано. Однако при отсутствии целевой гликемии (натошак $\leq 6,0$, через 2 ч после еды $\leq 7,8$ ммоль/л) необходимо назначение инсулинотерапии, так как прием ПСП во время лактации противопоказан.

Осложнения ГСД для матери и плода. Глюкоза проникает через плаценту посредством облегченной диффузии в количестве, прямо пропорциональном содержанию в крови матери. Для утилизации избыточного количества материнской глюкозы β -клетки плода гипертрофируются и секреторируют избыточное количество инсулина. Гипергликемия матери и гиперинсулинемия плода являются причиной развития диабетической фетопатии — комплекса различных осложнений, объединяющих макросомию, респираторный дистресс-синдром, неврологи-

ческие расстройства, гипогликемию, гипокальциемию, полицитемию и гипербилирубинемия новорожденных. Кроме того, гипергликемия матери повышает риск антенатальной гибели плода в последние 4–8 нед. гестации. При ГСД чаще развивается поздний токсикоз беременных, что нередко требует экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения. В связи с макросомией значительно возрастает риск травматизма матери и плода во время родов через естественные родовые пути.

После родов женщины с ГСД входят в группу риска по развитию СД 2. Сопутствующее ожирение и другие факторы, провоцирующие ИР, резко повышают у них риск развития СД 2 в будущем. Так, у 40% женщин, имеющих ожирение до беременности, в течение 4 лет после родов развивается СД 2. У 80% женщин с НТГ или НГН, выявленными через 2 мес. после беременности, осложненной ГСД, СД развивается в течение ближайших 5 лет.

У потомства матерей с ГСД во время пубертатного периода повышен риск развития ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Так, у 30% детей в возрасте 5–9 лет ИМТ превышает возрастную норму на 40%, а в возрасте старше 10 лет — на 60–70%. Ожирение в детстве резко повышает риск развития СД 2 в подростковом и молодом возрасте (на 20–40%).

Ведение больных и реклассификация нарушения углеводного обмена после родов. После родов у всех пациенток с ГСД отменяется инсулинотерапия. В течение первых трех суток после родов необходимо обязательное измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена. В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД (см. табл. 5.43), уточняется его тип в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу.

Через 6–12 нед. после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натошак

< 7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет) в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

При нормальной толерантности к глюкозе, подтвержденной ПТТГ, каждые три года исследуется глюкоза венозной плазмы натощак по вышеописанным правилам. Женщин с НТГ или НГН следует наблюдать и вести как больных с предиабетом (изменение образа жизни, снижение массы тела, физические нагрузки, метформин, ингибиторы α -глюкозидаз, глитазоны). Подобная тактика является профилактикой развития СД 2 в будущем.

Последующие беременности у них должны обязательно планироваться, так как каждая последующая беременность повышает риск развития СД 2 в 3 раза. При планировании беременности у женщин, имеющих ГСД в анамнезе, возможно использование низкодозированных эстроген-гестагенных пероральных контрацептивов (при отсутствии противопоказаний).

Необходимо информирование педиатров и подростковых врачей о необходимости контроля за состоянием углеводного обмена, веса и профилактики СД 2 у ребенка, мать которого перенесла ГСД.

Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: 2013. — 120 с.
- Арбатская Н.Ю. Эффективность программы обучения и наблюдения в комплексной терапии беременных с сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 129 с.
- Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.И. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 4–10.
- Коваленко Т.С. Беременность и инсулинзависимый сахарный диабет: прогностические критерии гестоза и исхода для плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Моск. обл. НИИ акушерства и гинекологии. — М., 2000. — 24 с.
- Ланцева О.Е. Функциональная инсулинотерапия инсулинзависимого сахарного диабета во время беременности: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 115 с.
- Фёдоров М.В., Краснополяский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М.: Медицина, 2001. — С. 59–199.
- American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. — 3rd ed. — 2000. — 175 p.
- American Diabetes Association. Preconception Care of Women with Diabetes. Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23 (1). — P. 65–68.
- Guerin A., Nisenbaum R., Kay J.G. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1920–1925.
- Johnstone F.D., Mao J.-N., Steel J.M., Prescott R.J., Hume R. Factors effecting fetal weight distribution in women with type 1 diabetes // Br. J. Obstet. Gyn. — 2000. — Vol. 107. — P. 1001–1006.
- Haworka V., Pumplra J., Gabriel M. et al. Normalization of pregnancy outcome in pregestational diabetes through functional insulin treatment and modular outpatients education adapted for pregnancy // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18. — P. 956–972.
- Hod M. Glycemic thresholds in real life // EASD 43rd annual meeting. Amsterdam 18–21 September, 2007. — P. 1235.
- Hod M., Jovanovic L., Di Renzo G.C., de Leiva A., Langer O. Textbook of diabetes and pregnancy. — United Kingdom. Martin Dunitz Taylor and Francis Group pic, 2003.
- Hod M., Visser G.H.A., Damm P. et al. Safety and perinatal outcome in pregnancy: a randomized trial comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects with type 1 diabetes // Diabetes. — 2006. — Vol. 53 (1). — P. 417.
- Kitzmiller J.L., Block J.M., Brown F.M. et al. Management of preexisting diabetes and pregnancy. — Alexandria, Virginia, American Diabetes Association, 2008.
- Langer O., Conway D.L., Berkus M.D. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1134–1138.
- Leahy J.L., Cefal W.T. Insulin therapy. — Marcel Dekker Inc., 2002.
- Mondestin M.A.J., Ananth C.V., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Birth weight and fetal death in the United States: the effect of maternal diabetes during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gyn. — 2002. — Vol. 187. — P. 922–926.

- Stotland N.E., Caughey A.B., Breed E.M., Escobar G.J. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia // *Int. J. Gyn. Obstet.* — 2004. — Vol. 87. — P. 220–226.
- Wender-Ozegowska E., Wroblewska K., Zawiejska A. et al. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy — predictor of fetal malformations // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2005. — Vol. 84. — P. 17–25.
- American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (Suppl.). — S. 62–69.
- HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2002. — Vol. 78. — P. 69–77.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *New Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — № 19. — P. 1991–2002.
- Metzger B. Hod Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM / B. Metzger, J. Oats, D. Coustan // 5th International symposium on Diabetes and pregnancy. — Italy, Sorrento, 2009. — P. 640.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 335. — № 3. — P. 676–682.

5.2.13. Лечение сахарного диабета (Е.Г. Старостина)

5.2.13.1. Цели лечения сахарного диабета

Целями лечения СД в широком смысле слова являются:

1. Увеличение продолжительности жизни за счет:

- предупреждения острых осложнений СД (диабетических ком);
- снижения смертности, связанной с диабетическими микроангиопатиями;
- профилактики и лечения сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых (макроангиопатий).

2. Повышение качества жизни за счет:

- улучшения самочувствия, т.е. устранения субъективных симптомов гипергликемии;

- снижения инвалидизации, обусловленной наличием осложнений СД и их исходами;
- уменьшения ограничений, связанных с СД и проводимой терапией.

Для достижения некоторых из этих конечных клинических исходов необходимо ставить более узкие терапевтические цели, связанные с коррекцией основных метаболических нарушений и факторов риска.

1. Показатели углеводного обмена: компенсация — $HbA_{1c}^* < 7\%$, глюкоза плазмы натощак и перед приемами пищи < 7 ммоль/л, через 2 ч после еды < 9 ммоль/л.

Индивидуальные цели по уровню гликемии необходимо выбирать с учетом ожидаемой продолжительности жизни конкретного больного, которая оценивается исходя из его клинического состояния, возраста, характера сопутствующих заболеваний. Так, у относительно молодых пациентов (< 60 – 65 лет), ожидаемая продолжительность жизни которых не исключает развития диабетических микроангиопатий, целевым уровнем HbA_{1c} является $< 7\%$. Необходимость и безопасность достижения $HbA_{1c} < 6,5\%$ убедительно не доказана. Однако такой целевой показатель в ряде случаев можно ставить у молодых больных, не имеющих серьезных осложнений тяжелой гипогликемии. У пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, например, старческого возраста или имеющих тяжелые соматические заболевания и т.д., на первый план выходит предотвращение острых осложнений СД, устранение симптомов гипергликемии (которые обычно возникают при уровне HbA_{1c} выше 8% , который и считается приемлемым для этой категории пациентов), и повышение качества жизни — в первую очередь отказ от многих обременительных рекомендаций и ограничений. Медикаментозная сахароснижающая терапия показана им лишь в том случае, если она реально улучшит их самочувствие и клиническое состояние. Кроме того, при выборе целевых показателей гликемии следует учитывать индивидуальный риск гипогликемии и другие факторы, которые мо-

* Здесь и далее в тексте все показатели HbA_{1c} приведены к лабораторной норме 4 – 6% .

гут повысить риск и снизить пользу от проводимой терапии, а также способность пациента понимать и выполнять рекомендованную схему лечения.

2. Показатели липидного обмена: общий холестерин $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $< 2,6$ ($< 1,8$ у лиц, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания), ХС ЛПВП $> 1,0$ у мужчин и более $1,2$ у женщин, триглицериды $< 1,7$ ммоль/л.

3. Показатели контроля артериальной гипертензии: $\leq 130/80$ мм рт. ст.

По нашим данным, в 2000–2003 гг. у 301 случайно выбранного больного СД 2 в Москве и Московской области средний уровень HbA_{1c} равнялся 9,2%. Доля лиц с $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ среди пациентов моложе 65 лет составила 10,9%. Среди лиц с артериальной гипертензией хороший контроль АД достигнут менее чем у 6% больных.

5.2.13.2. Лечение сахарного диабета 1-го типа

Единственным методом лечения СД 1, позволяющим увеличить продолжительность жизни, является пожизненная заместительная инсулинотерапия. Для ее эффективности и безопасности необходимо обучить больного самостоятельной коррекции дозы инсулина по результатам самоконтроля гликемии. Рекомендации по питанию и физической активности даются лишь в помощь коррекции дозы инсулина, в силу неполной физиологичности инъекционной инсулинотерапии, а также во избежание гипогликемий.

Инсулинотерапия при сахарном диабете 1-го типа. Инсулин человека — двухцепочечный белок, состоящий из 51 аминокислоты. Производство инсулина требует высокотехнологичных способов его массового изготовления. Первые препараты инсулина получали из поджелудочных желез крупного рогатого скота (отличается от инсулина человека тремя аминокислотами) или свиней (отличается одной аминокислотой). Вследствие разницы в аминокислотном составе, а главное — недостаточной степени очистки такие препараты нередко вызвали побочные реакции в виде иммунологической инсулинорезистентности, аллергии

к инсулину, липодистрофий (изменение подкожной жировой клетчатки в месте инъекции). Позднее появились свиные инсулины высокой степени очистки, которые крайне редко бывали причиной указанных побочных эффектов. Препараты инсулина человека по химической структуре полностью идентичны человеческому инсулину. В настоящее время все они производятся по генно-инженерной технологии. Применяются также так называемые аналоги инсулина — молекулы, созданные путем модификации инсулина человека, в результате чего изменяется всасывание инсулина: ультракороткие аналоги обладают более ускоренным всасыванием, чем обычный ИКД, а аналоги длительного действия — наоборот, более медленным и равномерным, чем инсулины средней продолжительности действия. Препараты инсулина, которые чаще всего используются в России, и их основные характеристики представлены в табл. 5.45.

Для удлинения действия инсулина в препараты средней продолжительности добавлен протамин, который адсорбирует на себе молекулы инсулина; после введения в подкожную клетчатку инсулин постепенно высвобождается из связи с протамином и всасывается в кровь.

Продолжительность действия инсулина зависит от введенной разовой дозы (см. табл. 5.45). Так, после подкожного введения ИКД в малых дозах (4–6 ЕД) эффективный сахароснижающий эффект длится около 4 ч, при введении в больших разовых дозах (16–20 ЕД) — около 6 ч. Аналогичная закономерность верна и для НПХ-инсулина: небольшие разовые дозы (8–12 ЕД) действуют до 12 ч, дозы более 20 ЕД — до 16–18 ч.

Современная инсулинотерапия, особенно при СД 1, обычно предусматривает применение как ИКД, так и ИПД. Больным удобнее, если бы препараты ИКД и ИПД можно было смешивать в одном шприце и вводить одновременно, делая не два прокола кожи, а один. Доказано, что ИКД можно смешивать в одном шприце с изофанном НПХ-инсулином, при этом быстрое начало действия ИКД не тормозится. Что касается препаратов цинк-инсулина, широко применявшихся ранее (например, Монотард,

Таблица 5.45

Характеристика препаратов инсулина

Международное название	Торговые наименования	Действие		
		начало	пик	длительность
<i>Ультракороткого действия (аналоги инсулина)</i>				
Лизпро ¹	Хумалог	5–15 мин	1–2 ч	4 ч
Аспарт ²	Новорапид			
Глулизин ³	Апидра			
<i>Короткого действия</i>				
Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ, Хумулин Регуляр, Инсуман Рапид, Инсуран Р	15–30 мин	2–3 ч	4–6 ч
<i>Средней продолжительности действия</i>				
Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный	Протафан НМ, Хумулин НПХ, Инсуман Базал, Инсуран НПХ	2 ч	6–10 ч	12–16 ч
<i>Длительного действия</i>				
Гларгин ⁴	Лантус	1–2 ч	Не вы- ражен	До 24 ч
Детемир ⁵	Левемир			
<i>Комбинированные препараты (смеси)</i>				
Инсулин короткого действия + НПХ-инсулин				
Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	Микстард НМ 30, Хумулин М3, Инсуман Комб 25, Генсулин М30	Как у инсулина короткого действия и НПХ-инсулина по отдельности		
Ультракороткий аналог + протаминированный аналог				
Двухфазный инсулин лизпро	Хумалог Микс 25	Как у аналогов ультракороткого действия и НПХ-инсулина по отдельности		
Двухфазный инсулин аспарт	Новомикс 30, Новомикс 50, Новомикс 70			

Примечания.

¹ Аминокислоты в положении В28 и В29 (лизин и пролин) поменяны местами друг с другом.

² Пролин в положении В28 заменен на аспарагиновую кислоту.

³ Аспарагин в положении В3 заменен на лизин, лизин в положении В29 — на глутаминовую кислоту.

⁴ Аспарагин в положении А21 заменен на глицин, к N-концу В-цепи добавлены два аргининовых остатка.

⁵ К лизину в положении В29 присоединена жирная кислота.

Хумулин-цинк), то смешивать их в одном шприце с ИКД было нельзя, поскольку избыток цинка замедляет начало действия ИКД. Возможность смешивания ИКД с НПХ-инсулинами лежит в основе комбинированных препаратов инсулина с фиксированным процентным соотношением ИКД и НПХ (см. табл. 5.45). Такие комбинированные препараты больше подходят для больных, имеющих постоянный образ жизни, режим питания и двигательной активности (например, для пожилых больных СД 2), однако они не подходят для современной интен-

сифицированной инсулинотерапии с частым изменением дозы ИКД при относительно мало меняющейся дозе ИПД (см. далее).

В аналогах инсулина длительного действия используется другой принцип замедления всасывания, чем в НПХ. Так, молекулы гларгина при кислом рН находятся в растворенном виде, т.е. не образуют агломератов друг с другом. После попадания в подкожную клетчатку, которая имеет нейтральный рН, молекулы гларгина выпадают там в осадок и уже из него начинают медленно всасываться в кровь. Инсулин

детемир благодаря наличию остатка жирной кислоты образует дигексамеры, а в подкожной клетчатке и отчасти в крови связывается с альбумином, медленно высвобождаясь затем из этой связи.

Инсулин во флаконах производится в двух концентрациях: с содержанием 100 и 40 ЕД/мл. Инсулиновые шприцы также выпускаются градуированными для концентраций 100 и 40 ЕД/мл. Во избежание ошибок дозирования концентрация, указанная на шприце, должна совпадать с концентрацией инсулина во флаконе. Инсулиновые шприц-ручки выпускаются с шагом дозы 0,5 или 1 ЕД, используются для введения как ИКД, так и ИПД. Они могут быть одноразовыми или со сменными картриджами.

Флаконы с инсулином и картриджи инсулиновых шприц-ручек предназначены для многократного использования, но, несмотря на многократное введение иглы во флакон с инсулином или смену иглы в картридже шприц-ручки, препараты инсулина сохраняют стерильность благодаря содержащимся в них консервантам — метилпарабену, фенолу, крезолу, ионам цинка. Все дезинфицирующие вещества в тех концентрациях, в которых они присутствуют в препаратах инсулина, не оказывают какого-либо отрицательного влияния. Присутствие консервантов позволяет пользоваться одноразовым инсулиновым шприцем несколько раз (при условии, если шприц использует один и тот же пациент), без стерилизации, при этом частота инфекций в месте инъекции не увеличивается.

Основная проблема заместительной подкожной инсулинотерапии заключается в нефизиологическом пути введения инсулина. У здорового человека инсулин из поджелудочной железы поступает в систему воротной вены и сразу в главный орган-мишень — печень, причем период полужизни циркулирующего инсулина составляет около 4 мин. В отличие от этого, после подкожного введения инсулин всасывается в венозную систему большого круга кровообращения и попадает в печень в гораздо меньших концентрациях; период полужизни ИКД удлинняется примерно в 10 раз (до 40 мин),

а период полужизни ИПД может составлять несколько часов. Введенный инсулин может оказать сахароснижающее действие только после того, как он достигнет тканей-мишеней (печени, мышц и жировой ткани), а для этого он должен всосаться из подкожной клетчатки в кровь. Локальная дегградация инсулина варьирует в зависимости от места инъекции, всасывание различается у разных больных — особенно это относится к ИПД. Все это принципиально снижает возможность тонкой регуляции углеводного обмена: добиться стабильного уровня гликемии при подкожной заместительной инсулинотерапии нелегко. Кроме того, инсулин как лекарственное средство уникален тем, что его клиническая эффективность зависит не только от характеристик самих препаратов, но и в очень большой степени от многочисленных факторов, связанных с техникой введения, которые обсуждаются далее.

Место инъекции. Инсулин вводится в подкожную жировую клетчатку следующих областей тела: 1) живота (по всей его поверхности, отступая на 1,5–2 см ниже краев реберных дуг, на столько же выше паховых складок и от пупка; 2) передней поверхности бедра в средней его трети; 3) переднебоковой поверхности плеча в средней его трети; 4) правого наружно-верхнего квадранта ягодиц. Вследствие анатомических различий в плотности капилляров подкожного слоя в различных регионах тела инсулин всасывается по-разному: из области живота он поступает в кровоток существенно быстрее, чем после введения его в область бедра; инъекция в плечо по скорости всасывания инсулина занимает промежуточное положение. При нерегулярной и бессистемной смене мест инъекции от одной области тела к другой могут возникнуть выраженные колебания сахароснижающего действия инсулина. Так, эффект ИКД при введении в область живота начнется раньше и будет более выражен, чем при введении той же дозы в бедро. Отсюда следует, что место инъекции необходимо последовательно менять в пределах одной области по определенной схеме: например, утром всегда делать инъекцию, в живот, в обед — в плечо, вечером — в бедро;

можно все инъекции делать в область передней брюшной стенки.

Введение инсулина в измененные участки кожи — липодистрофии или липогипертрофии — ведет к непредсказуемым колебаниями всасывания и, соответственно, гликемии, поэтому в такие участки инъекции делать нельзя. Врач должен обязательно тщательно осматривать места инъекций инсулина у каждого пациента, обращая внимание на уплотнения, подкожные кровоизлияния, шелушение, — все эти признаки свидетельствуют о неправильной технике инъекций, в частности о том, что места инъекций расположены слишком близко друг к другу. В пределах одного и того же участка необходимо регулярно менять место инъекции, так, чтобы расстояние между инъекциями было не менее 1 см.

Глубина инъекции. Инсулин должен вводиться строго подкожно. Чтобы обеспечить одинаковое, унифицированное всасывание инсулина из подкожной жировой клетчатки, необходимо взять складку кожи и вводить иглу под углом 45°. Случайное внутримышечное или внутрикожное введение инсулина может привести к существенным колебаниями гликемии. Иглы инсулиновых шприцев и шприц-ручек обычно имеют длину 12 мм, и если вводить иглу перпендикулярно коже, то у худых пациентов инъекция нередко получается внутримышечной, особенно в области плеча, где невозможно взять складку кожи, если больной делает инъекцию сам. Внутримышечное введение ИКД может применяться в тех случаях, когда необходимо ускорить действие инсулина, например, перед приемом быстроусвояемых углеводов или в случае кетоацидоза. После внутримышечного введения инсулина в плечо или бедро он всасывается значительно быстрее, чем после подкожного. При введении в область живота различие между подкожной или внутримышечной инъекциями выражено меньше. Однако внутримышечное введение ИПД не рекомендуется из-за укорочения эффекта и усиления нежелательных колебаний активности.

При случайном внутривнутрикожном введении инсулин всасывается плохо, в месте инъекции

может возникать покраснение и болезненность, которые можно ошибочно принять за аллергическую реакцию.

Заметные колебания всасывания инсулина можно наблюдать при изменении *температуры* в месте инъекции. Горячая ванна, грелка или пребывание на солнце резко ускоряют всасывание инсулина и могут вызвать гипогликемию, а купание в холодной воде надолго тормозит всасывание. Пребывание в сауне, наоборот, не вызывает заметного ускорения всасывания инсулина; вероятно, здесь накладывается друг на друга действие различных, противоположных друг другу факторов. Не рекомендуется вводить инсулин, только что вынутый из холодильника (медленное всасывание), поэтому начатый флакон или шприц-ручку с картриджем хранят при комнатной температуре в темном месте.

Наиболее заметного ускорения всасывания инсулина можно достичь путем легкого *массажа места инъекции* сразу же после введения, поэтому во избежание гипогликемий этого делать не следует.

При *мышечной работе* в определенных условиях может произойти выраженное ускорение действия инсулина. Однако совсем не это является основной причиной гипогликемий при физической нагрузке: основной механизм сахароснижающего действия физической активности — это усиление поглощения глюкозы тканями, а не ускорение всасывания инсулина. Всасывание ускоряется только тогда, когда физическая нагрузка на данный участок тела происходит в пределах первого получаса после инъекции, а это бывает довольно редко. Доказано, что если физическая активность (в эксперименте — езда на велосипеде, т.е. работа ногами) начинается через 45 мин после введения ИКД, то ее сахароснижающий эффект совсем не зависит от того, куда был введен инсулин, — в плечо или бедро, поэтому рекомендация менять место инъекции перед мышечной работой для профилактики гипогликемий неэффективна. Правила профилактики гипогликемии при физической нагрузке описаны в соответствующем разделе.

Чтобы понять, какие дозы инсулина нужны для заместительной терапии больных СД 1

(т.е. при практически абсолютной инсулиновой недостаточности), следует помнить, что у здорового человека секреция инсулина не прекращается никогда, однако ее интенсивность меняется. Днем (между приемами пищи) и ночью имеет место базальная, или фоновая секреция, а начиная с момента приема пищи и в течение примерно 2 ч после него — пищевая (стимулированная, или посталиментарная) секреция. Базальная секреция составляет от 0,5 до 1 ЕД инсулина в час (т.е. 12–24 ЕД/сут), а пищевая — 1–2 ЕД инсулина на каждые 10–12 г углеводов пищи (хлебную единицу). Отсюда при среднем потреблении углеводов 250 г/сут (что примерно соответствует суточной калорийности около 2000 ккал), секреция инсулина у одного и того же здорового индивидуума может колебаться от $(0,5 \text{ ЕД} \times 24 \text{ ч}) + (250 \text{ г}/10 \text{ г}) \times 1 \text{ ЕД} = 37 \text{ ЕД/сут}$ до $(1 \text{ ЕД} \times 24 \text{ ч}) + (250 \text{ г}/10 \text{ г}) \times 2 \text{ ЕД} = 74 \text{ ЕД/сут}$ (указанный расчет приближен). Естественно, что больному СД 1 для поддержания нормальной жизнедеятельности требуется такое же количество инсулина. С учетом того, что при инъекционной инсулинотерапии в кровь из подкожной клетчатки всасывается не 100% дозы и, кроме того, у пациента может иметься некоторая остаточная секреция инсулина, то становится ясно, что на практике диапазон суточных доз может расширяться как в сторону увеличения, так и в сторону снижения. *Следует подчеркнуть, что величина дозы инсулина не относится к целям лечения СД и не является показателем качества лечения.* Стремление во что бы то ни стало снизить дозу инсулина не имеет никакого отношения к адекватной терапии СД. Доза инсулина просто должна соответствовать потребности пациента в каждый конкретный период или момент его жизни.

Потребность в инсулине может изменяться как на короткое (например, при физической нагрузке, изменении питания), так и на длительное время (при беременности, интеркуррентных заболеваниях и т.д.). Она растет при длительной гипергликемии («глюкозная токсичность», или индуцированная инсулинорезистентность), при увеличении приема углеводов, нередко — в утренние часы вследствие

пика секреции контринсулярных гормонов, при сопутствующих заболеваниях, особенно инфекционно-воспалительных, а также травмах, операциях, в пубертате, при беременности, нередко — в предменструальном периоде. Снижение потребности в инсулине отмечается в связи с физической нагрузкой, уменьшением потребления углеводов, а также после приема алкоголя. Вот почему больной должен научиться самостоятельно изменять дозу инсулина в соответствии с результатами самоконтроля обмена веществ и конкретной ситуацией в данный момент. Таким образом, пожизненное лечение инсулином может быть успешным только тогда, когда больной сам ответственно проводит большую часть этого лечения, сформировав соответствующие практические навыки в результате обучения.

Независимо от того, кто производит подбор или коррекцию дозы, — врач или обученный пациент, *критерием адекватности дозы инсулина являются только показатели гликемии.* Доза инсулина должна быть достаточной, чтобы поддержать индивидуальный целевой уровень гликемии, при этом число гипогликемий должно быть по возможности минимальным, хотя полностью избежать легких гипогликемий нельзя. Несмотря на то что разными авторами был предложен ряд математических подходов для расчета дозы инсулина, не было проведено ни одного проспективного рандомизированного исследования, которое показало бы, что при расчете дозы инсулина по каким-либо формулам можно добиться лучшей или хотя бы такой же компенсации углеводного обмена или снизить число гипогликемий в сравнении с коррекцией дозы обычным (эмпирическим) методом.

Иногда можно встретить рекомендации распределять суточную дозу инсулина определенным образом: например, дневную и ночную дозу в соотношении 2:1 или дозы инсулина на завтрак, обед и ужин — в соотношении 2:3:1 (или в другой, но тоже фиксированной пропорции). На практике доза инсулина, необходимая для контроля гликемии в разное время суток, очень индивидуальна. Она зависит от множества факторов — распределения приема углеводов, уровня физической активности, суточных

колебаний чувствительности к инсулину и т.д. Если назначать инсулин, исходя из приведенных соотношений, и затем пытаться подогнать потребности больного под эту дозу путем изменения питания или физической нагрузки, это усилит психологический дискомфорт, негативное отношение к заболеванию и лечению и как следствие приведет к его неудаче.

Заместительная инсулиноterapia должна как можно больше напоминать физиологическую секрецию инсулина. На деле инъекционная терапия представляет собой лишь несовершенное подобие физиологического действия инсулина, причины чего обсуждались выше. Тем не менее оптимальной для ведения больных СД 1 является схема *интенсифицированной инсулинотерапии*: введение ИКД* перед основными приемами пищи (имитация пищевой секреции инсулина) и инсулина промежуточного действия 2 раза в сутки или аналога длительного действия 1 раз в сутки** (имитация фоновой, или базальной секреции). Таким образом, эта схема подразумевает разделение базальной и пищевой потребности в инсулине. Интенсифицированная инсулиноterapia — это не просто режим многократных инъекций инсулина. Ее суть — в достижении лучшей компенсации углеводного обмена, т.е. близкого к нормальному уровня гликемии с помощью гибкого изменения дозы пищевого ИКД в зависимости от актуальных показателей гликемии и планируемых хлебных единиц (см. далее раздел по питанию при СД 1). Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии и количества углеводов (ХЕ) в пище. На первый взгляд, интенсифицированная инсулиноterapia кажется обременительной для больных (режим многократных инъекций и частый самоконтроль). Однако она позволяет непосредственно адаптировать лечение к потребностям в каждый кон-

кретный момент. В конечном счете благодаря именно этой возможности не только улучшается компенсация углеводного обмена, но и повышается качество жизни пациентов, поскольку они свободно изменяют как состав, так и время приема пищи.

Другое важное преимущество этой стратегии лечения заключается в том, что в ней используются относительно малые дозы ИПД, что позволяет избегать продолжительных по времени гипогликемий, обусловленным именно этим видом инсулина. Доля ИПД в суммарной суточной дозе не должна, как правило, превышать 50%. Если в качестве базального препарата используется гларгин, то его вводят один раз в сутки, обычно вечером. Если в качестве базальных препаратов используют НПХ-инсулин или детемир, то их вводят дважды в сутки — перед завтраком («дневной» ИПД) и перед отходом ко сну («ночной» ИПД). Если пациент встает рано утром, то вечернюю дозу ИПД можно делать перед ужином, вместе с ИКД.

Уровень гликемии измеряют для того, чтобы оценить действие инсулина в предыдущей инъекции и решить, какой должна быть следующая доза. Гликемию нужно определять как минимум перед каждым основным приемом пищи. Доза ИКД перед едой складывается из дозы, необходимой для планируемого количества ХЕ, и дозы, необходимой для снижения гликемии (если она повышена перед едой). Под планируемыми количеством ХЕ понимают число ХЕ во время основного приема пищи (например, завтрака) плюс число ХЕ во время промежуточного приема пищи, если пациент хочет его оставить (например, 2-го завтрака). Если промежуточные приемы пищи больной планирует устранить, что возможно на интенсифицированной инсулинотерапии, то учитывается число ХЕ только в основной прием пищи. Для оценки адекватности дозы ИКД перед ужином необходимо измерить гликемию перед отходом ко сну. Кроме того, дозу ИКД подбирают в зависимости от того, хочет ли пациент оставить промежуточные приемы пищи (второй завтрак, полдник).

Традиционно считается, что при близком к нормальному уровню гликемии аналоги ин-

* Здесь и далее для упрощения инсулин короткого действия и ультракороткие аналоги будут объединяться термином ИКД (инсулин короткого действия).

** Здесь и далее для упрощения инсулины средней продолжительности действия и длительно действующие аналоги будут объединяться термином ИПД (инсулин пролонгированного действия).

сулина ультракороткого действия нужно вводить непосредственно перед едой, а обычный ИКД — за 20–30 мин до еды. На практике больные крайне редко соблюдают этот промежуток в силу разных причин, гораздо чаще ИКД также вводится перед приемом пищи, максимум за 5–10 мин до него. Интересно, что в двойном слепом сравнительном исследовании обычного ИКД и ультракороткого аналога лизпро больные СД 1 вводили оба вида инсулина непосредственно перед едой, при этом уровень HbA_{1c} в двух группах был одинаково удовлетворительным (7,4 и 7,5%), и больные не отдавали предпочтение аналогу, так как и обычный ИКД делали незадолго до приема пищи. С другой стороны, следует помнить, что при выраженном повышении гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени между инъекцией и приемом пищи как при использовании ИКД, так и при лечении аналогами ультракороткого действия.

Дозу вечернего ИПД оценивают по гликемии натощак, иногда в начале подбора дозы дополнительно измеряют гликемию в 3 часа ночи, в ряде случаев — еще и в 6 часов утра, чтобы исключить передозировку ИПД в вечерней инъекции (возможны клинически бессимптомные ночные гипогликемии). На интенсифицированной инсулинотерапии, когда ИКД вводится перед едой три раза в день, то доза дневного ИПД не должна превышать дозу ночного ИПД. Дозу дневного ИПД подбирают так, чтобы она не вызывала гипогликемий, если пациент пожелает отложить обед, т.е. реализовать одни из важнейших практических преимуществ данной схемы лечения. Для этого проводят своего рода эксперимент: больной делает утреннюю дозу ИКД и ИПД, завтракает как обычно, а затем переносит обед на 2–3 ч позже, проводя дополнительные определения гликемии. Если гипогликемия при этом не возникает, следовательно, доза дневного ИПД оптимальна.

Главная задача первого этапа лечения — нормализация показателей перед приемами пищи. После того, эта как цель достигнута, можно приступить к определению содержания сахара в крови через 2 ч после еды (у тех пациентов, у которых индивидуальные цели лечения

включают достижение близкого к нормальному уровня гликемии). По мере накопления у больного навыков и опыта, он будет знать, какая доза инсулина требуется для поддержания нормогликемии после того или иного количества углеводов. Тогда можно будет прекратить измерения постпрандиальной гликемии.

Помимо режима многократных инъекций, интенсифицированную инсулинотерапию можно проводить с помощью носимых дозаторов инсулина (инсулиновых помп). При использовании дозаторов ИКД непрерывно вводится в подкожную жировую клетчатку с помощью так называемой системы открытого (незамкнутого) типа. Дозировку инсулина больной регулирует сам, изменяя ее в зависимости от результатов самоконтроля гликемии. Пока не разработан носимый дозатор для длительного применения, который бы не только вводил инсулин, но и имел датчик для определения гликемии и мог сам рассчитывать дозу инсулина на основе полученных результатов, т.е. представлял бы из себя искусственную β -клетку. Внутривенная или внутривенная постоянная инфузия инсулина с помощью носимых дозаторов представляет лишь научный интерес и не может в настоящее время рассматриваться как рутинный метод инсулинотерапии; постоянная амбулаторная внутривенная или внутривенная инфузия инсулина сопряжена с целым рядом осложнений (инфицирование, тромбозы, адгезия катетера к брюшине и большому сальнику, закупорка катетера преципитатами инсулина или фибрина, перитонит и т.д. Самым простым, надежным и безопасным методом при длительном применении зарекомендовала себя подкожная инфузия.

Непрерывная подкожная инфузия инсулина с помощью дозатора позволяет имитировать физиологический тип секреции инсулина. В отличие от инъекционной терапии ИКД + ИПД, в дозаторах используется лишь ИКД или ультракороткие аналоги инсулина. Инсулин вводится через катетер с иглой, введенной подкожно, обычно в переднюю или боковую брюшную стенку. Дозатор постоянно подает очень небольшие количества ИКД — это базальная скорость, которая у взрослых боль-

ных СД 1 равняется примерно 0,8–1 ЕД/ч (при беременности — до 2–3 ЕД/ч). Пищевой ИКД подается дозатором дискретно, в зависимости от количества потребляемых углеводов, причем нужную дозу больной выбирает сам (болюсное, или пищевое, введение инсулина, обычно 1–2 ЕД на 1 ХЕ).

Показания к применению дозатора инсулина определяют индивидуально, взвешивая возможную пользу и риск. Больные, хорошо компенсированные на инъекционной интенсифицированной инсулинотерапии, не нуждаются в переводе на дозатор. Попытка применения дозаторов оправдана, если на инъекционной терапии не удается достичь желаемых хороших результатов, несмотря на все усилия обученного пациента, или же если больной хочет сделать свою инсулинотерапию еще гибче. Вопреки распространенному представлению, работа с дозатором требует от пациента еще более тщательного отношения к своему заболеванию, чем инъекционная терапия. Необходимыми предпосылками перехода на дозатор инсулина являются следующие: больной отлично владеет принципами инъекционной интенсифицированной инсулинотерапии, систематически проводит самоконтроль, самостоятельно адаптирует дозу инсулина и намерен делать все это и в будущем. Противопоказаниями являются низкая комплаентность пациентов к обычной инсулинотерапии и самоконтролю, наличие психосоциальных проблем, расстройства приема пищи, наркозависимость, алкоголизм, другие психические расстройства. В конечном итоге решающим фактором для проведения этого вида лечения является то, что больной выбирает его по своей собственной инициативе и стремится к полной нормализации углеводного обмена на основе самоконтроля и самостоятельной адаптации дозы инсулина, — именно у таких пациентов применение дозаторов наиболее эффективно.

Все эти приборы достаточно малы и легки (не более 100 г) и без труда помещаются в кармане. Существуют дозаторы, которые позволяют предварительно запрограммировать 2 или более различные базальные скорости, т.е. менять скорость подачи инсулина в нужное, за-

программированное время. Как аргумент для использования такой функции часто приводят феномен «утренней зари» — подъем гликемии в ранние утренние часы. Однако реальное преимущество дозаторов инсулина по сравнению с инъекционной интенсифицированной терапией заключается в том, что всасывание базального ИКД подвергается меньшим колебаниям, чем всасывание ИПД после инъекции. Следовательно, при использовании дозатора в крови поддерживается более стабильный уровень инсулина, в том числе в ранние утренние часы, поэтому в большинстве случаев для устранения гипергликемии натошак вполне достаточно непрерывной базальной инфузии инсулина с постоянной скоростью, без программируемого повышения ее утром.

При использовании дозаторов коррекция базальной скорости проводится очень небольшими шагами — не более 1 ЕД в 24 ч. Изменение базальной скорости оказывает биологическое действие далеко не сразу, а лишь по прошествии латентного периода в 2–4 ч. Если требуется немедленный биологический эффект от повышения базальной скорости, необходимо вначале ввести болюсную дозу инсулина в объеме 1–2 ЕД одномоментно. Прерывание подкожной инфузии инсулина дозатором также проявится не сразу, а по прошествии нескольких часов. При исходно стабильной нормогликемии часовое прерывание работы дозатора не приведет к существенному повышению гликемии, поэтому этим промежутком времени можно воспользоваться, если нужно ненадолго снять дозатор (например, прием ванны, некоторые виды спорта).

Так как дозатор через короткие промежутки времени подает в подкожную клетчатку маленькие количества ИКД, прерывание подачи инсулина уже через 2–3 ч сопровождается повышением гликемии. Если пациент не заметил, что базальная инфузия инсулина прервалась, то риск быстрого развития декомпенсации, вплоть до кетоацидоза, очень высок. Такого риска острого развития инсулиновой недостаточности совершенно нет при инъекционном введении ИПД. Инфузия инсулина может прекратиться при закупорке катетера, утечке ин-

сулина из инфузионной системы, а также если закончился инсулин в резервуаре дозатора; может остановиться моторчик дозатора, например, при выработке срока годности батареек. Чтобы быстро обнаружить и устранить случайное прекращение подачи инсулина, нужно следить за рабочим состоянием дозатора, проходимость катетера и иглы и систематически и часто определять содержание сахара в крови. После устранения причины необходимо возобновить работу дозатора с введения небольшой болюсной дозы инсулина, с тем чтобы вновь поднять инсулинемию до нужного уровня.

У хорошо обученных больных гипогликемии возникают при использовании дозаторов в целом не чаще, чем при интенсифицированной инъекционной инсулинотерапии.

В отличие от инъекционной терапии, игла, по которой вводится инсулин, остается в подкожной жировой клетчатке, как правило, на 24 ч. Это сопряжено с опасностью бактериального обсеменения кожи в области нахождения иглы. Воспалительные процессы вокруг иглы значительно снижают приемлемость применения дозаторов. Для снижения частоты кожных реакций необходимы дезинфекция кожи и ежедневная смена инфузионных игл. Пластик, из которого сделан катетер, и инсулин взаимодействуют друг с другом в зависимости от вида синтетического материала. Инсулин плохо совместим, например, с поливинилхлоридом и полиуретаном и хорошо совместим с полиэтиленом.

У взрослых больных СД 1 применение дозаторов сопровождается небольшим, но достоверным улучшением уровня HbA_{1c} (в среднем на 0,6%), устранением проблемы «утренней зари» и большей гибкостью образа жизни. Однако доказательных данных в пользу таких выводов немного, в частности, недостаточно рандомизированных исследований, в которых бы сравнивались пациенты, использующие дозаторы инсулина и обычную инъекционную интенсифицированную терапию, но прошедшие при этом одинаково тщательную структурированную программу обучения. При этом применение дозаторов инсулина намного более затратно, чем обычная инсулинотерапия, хотя

рост затрат в длительной перспективе* может отчасти уменьшаться за счет снижения дозы инсулина при использовании дозаторов. Пациенты, *добровольно выбравшие* применение дозаторов, отмечают улучшение качества жизни, в том числе уменьшение хронической боязни тяжелых гипогликемий, а также возможность более свободного образа жизни. Однако в клинических рандомизированных исследованиях, т.е. там, где распределение на применение дозатора или инъекционную терапию проводилось случайным образом, а не по выбору больного, не выявляют достоверного улучшения качества жизни. Кроме того, пока не удалось подтвердить преимущества дозаторов в сравнении с инъекционной интенсифицированной инсулинотерапией при СД 2 и при беременности, недостаточны и доказательства целесообразности их применения у детей.

Помимо интенсифицированной инсулинотерапии, небольшая часть больных СД 1 продолжает получать *традиционную инсулинотерапию*, вводя ИКД и ИПД перед завтраком и ужином (вечерняя инъекция также может быть разделена на введение ИКД перед ужином и ИПД — перед сном, что не меняет сути данной схемы). Такая схема требует строгого соблюдения времени приема пищи, особенно обеда и промежуточных приемов (2-го завтрака, полдника). Это обусловлено высокой концентрацией инсулина в крови, которая создается большей утренней дозой ИПД, ведь последний покрывает как фоновую потребность, так и пищу (обед и полдник). Однако время завтрака и ужина может немного изменяться, так что больным не обязательно вставать каждый день строго в одно и то же время. На традиционной инсулинотерапии количество углеводов в обед и в промежуточные приемы пищи практически нельзя изменять, так как предназначенный для них инсулин (ИПД) уже был введен утром. Следовательно, вопреки частому заблуждению, пациенты на традиционной инсулинотерапии также должны подсчитывать углеводы по системе ХЕ и каждый день съесть одинаковое

* Примерно на 1700 фунтов стерлингов, или на 2500 долларов в США, на 1 больного в год.

количество ХЕ с одинаковым распределением в течение дня. Все эти принципиальные несовершенства традиционной инсулинотерапии лежат в основе того, что больные СД на инсулинотерапии вынуждены приспосабливать свой образ жизни к профилю действия вводимого инсулина, а не наоборот — инсулин к питанию и образу жизни, как на интенсифицированной терапии (и, добавим, как в организме здорового человека). При проведении традиционной инсулинотерапии возможности оперативного изменения дозы инсулина к меняющейся ситуации невелики. «Подстроить» жизнь к инсулину, соблюдать жесткий график питания, физической активности и всего остального получается далеко не у всех пациентов, особенно если это молодые, активные больные СД 1, не говоря о детях и подростках. В связи со всем сказанным понятно, почему при использовании традиционной инсулинотерапии гораздо труднее или невозможно добиться такой же компенсации углеводного обмена и качества жизни, как на интенсифицированной. По этой причине традиционная инсулинотерапия играет относительно большую роль при СД 2.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что на современном этапе развития диабетологической помощи можно с уверенностью утверждать, что причиной декомпенсации углеводного обмена, или так называемого лабильного диабета с частыми колебаниями от гипогликемий к кетоацидозу, или же труднокомпенсируемого СД является не вид инсулина (они все соответствуют высоким стандартам качества), а совсем другие факторы, такие как недостаточное обучение и мотивация больных, отсутствие самоконтроля, неумение самостоятельно корректировать дозу инсулина в различных повседневных ситуациях, длительное применение одной и той же дозы, а также некоторые психологические проблемы и психические расстройства. В таких случаях будет ошибкой считать, что можно улучшить компенсацию обмена веществ только за счет перевода больного с одного вида инсулина на другой. Краеугольным камнем эффективности лечения СД 1 было, есть и будет адекватное обучение пациентов по специальным структурированным программам.

Либерализованная диета как вспомогательный компонент ведения СД 1. Рекомендации по питанию для больных СД 1 нужны лишь в той мере, в какой инсулинотерапия отличается от физиологической секреции инсулина. Эти рекомендации можно сформулировать в двух главных положениях: 1) подсчет количества усваиваемых углеводов в пище для коррекции дозы пищевого ИКД; 2) суммарное потребление углеводов при СД 1 — такое же, как у здорового человека. Все остальные ограничения по питанию или более сложные рекомендации при СД 1 не нужны.

Подсчет количества усваиваемых углеводов в пище. Под усваиваемыми углеводами понимают те, которые непосредственно после приема пищи всасываются из ЖКТ в кровь, повышают гликемию после еды и, следовательно, для своего усвоения требуют инсулина. Продукты, содержащие такие углеводы, необходимо учитывать по системе ХЕ. Одна ХЕ содержит 10–12 г углеводов и повышает гликемию в среднем на 2 ммоль/л. В зависимости от того количества ХЕ, которое в данный момент собирается съесть пациент, он соответствующим образом самостоятельно выбирает дозу ИКД перед едой.

Практически не содержат усваиваемых углеводов и не требуют инсулина мясо, рыба, птица, а также грибы, зелень и овощи (кроме картофеля). В некоторых пособиях по питанию указывается довольно большое содержание углеводов в овощах. Почти 100% этих углеводов в овощах — это клетчатка, которая в кишечнике человека не расщепляется и не всасывается в кровь, следовательно, не влияет на гликемию. Усваиваемых углеводов в овощах крайне мало, поэтому овощи, при употреблении их в обычных количествах, не нужно подсчитывать по ХЕ. Очень мало углеводов в сыре и твороге, орехах и семечках; они не дают клинически значимого повышения гликемии и не учитываются при выборе дозы инсулина. Это же относится к бобовым, если их едят в небольших количествах.

Система ХЕ проста, удобна и доступна любому больному, так как она позволяет приблизительно подсчитывать количество углеводов в пище без взвешивания, измеряя их в кусках, штуках, ложках или стаканах. Взвешивание

и учет углеводов или углеводсодержащих продуктов в граммах нецелесообразен, потому что эта точность будет кажущейся, ведь состав одного и того же продукта на самом деле значительно варьирует, а скорость и степень повышения гликемии после еды, кроме количества ХЕ, зависит от ряда других факторов (присутствия в пище других компонентов, влияющих на всасывание, кулинарной обработки, моторики желудка и т.д.). Наилучшим показателем адекватности дозы ИКД относительно съеденной пищи являются целевые значения гликемии после еды. Потребность в инсулине на 1 ХЕ составляет у разных больных от 1 до 3 ЕД, причем в завтрак удельная потребность нередко выше, чем в обед или ужин.

Кратность приемов углеводсодержащей пищи зависит от вида инсулинотерапии, которую получает конкретный больной. На традиционной инсулинотерапии (двукратное введение ИКД и относительно большие дозы ИПД в сутки, без существенной коррекции дозы) больные СД 1 вынуждены приспособлять питание к действию ИПД: есть не реже 5–6 раз в сутки, в строго определенное время, с фиксированным распределением углеводов на основные и промежуточные приемы и одинаковым потреблением углеводов в одно и то же время каждый день. Соблюдать такой строгий режим питания обременительно и трудно, при этом пропуск или задержка с приемом пищи сопровождается гипогликемией, а потребление большего количества углеводов — гипергликемией, которая не корректируется действием ИПД. Вместе с тем подсчет ХЕ на традиционной инсулинотерапии тоже нужен, так как без него невозможно обеспечить одинаковое и постоянное содержание углеводов в пище, соответствующее постоянным дозам инсулина*.

Интенсифицированная инсулинотерапия позволяет вводить ИКД непосредственно перед основными приемами пищи, в дозе, пропорциональной количеству ХЕ, а также по желанию

больного варьировать время еды и соответственно менять время введения ИКД. Доза ИПД на интенсифицированной инсулинотерапии невелика и возмещает только фоновую потребность, поэтому необходимость в промежуточных приемах пищи для профилактики гипогликемий практически отпадает. Все это позволяет больному жить не «по режиму», значительно расширив диапазон приемлемых профессий, способов проведения досуга и т.д., и приблизить образ жизни к таковому у здорового человека.

Суммарное потребление углеводов — такое же, как у здорового человека аналогичного возраста, пола и уровня физической активности. Дефицит углеводов ведет к недостаточному обеспечению организма энергией, что проявляется у взрослых снижением работоспособности, у детей — отставанием в физическом развитии. В качестве источника энергии расходуются эндогенные жиры, что ведет к «голодному» кетозу. Недостаточный прием углеводов сопровождается истощением запасов гликогена в печени и повышением риска гипогликемий. Желательно, чтобы суточное потребление углеводов при близкой к нормальной массе тела составляло не менее 12 ХЕ (женщины) — 15 ХЕ (мужчины). Больные, нуждающиеся в прибавке массы тела или занимающиеся тяжелым физическим трудом, могут потреблять до 25–30 ХЕ/сут. В остальном количество ХЕ индивидуально не рассчитывается и не предписывается, и пациенты могут есть в зависимости от аппетита. У больных СД 1 с нормальной массой тела центральная и периферическая регуляция аппетита и функционирование механизма контроля за потреблением энергии не отличаются от таковых у здоровых лиц. Усовершенствование режимов инсулинотерапии и самоконтроль гликемии дают больному СД 1, как и здоровому человеку, возможность регулировать потребление углеводов в зависимости от аппетита и насыщения.

Устранение необоснованных диетических рекомендаций. Исследование качественного и количественного состава пищи больных СД 1 показывает: лишь 3% пациентов следуют традиционным запретительно-ограничитель-

* Все эти соображения относятся и к питанию при проведении традиционной инсулинотерапии у больных СД 2.

ным рекомендациям, подсчитывая содержание углеводов, жиров и белков в суточном рационе, якобы соблюдая их необходимое соотношение и принимая пищу строго по часам. Подобные положения трудновыполнимы и, как правило, приводят к отказу от выполнения каких-либо рекомендаций вообще. Именно подходы «традиционной» диететики воспринимаются больными СД 1 как наибольшее «бремя диабета» для повседневной жизни. Многочисленные диетические предписания, подавляющее большинство из которых не обоснованы даже теоретически и во всяком случае никогда не проверялись в клинических исследованиях, становятся непреодолимыми психологическими барьерами, создающими у больных отрицательное отношение к своему заболеванию, поскольку они требуют отказа от сложившихся привычек и вкусов, существенного изменения стиля жизни. Вместе с тем не существует никаких доказательств, что они значимо влияют на клинические исходы заболевания или суррогатные клинико-лабораторные параметры.

Перечень ненужных запретов открывает запрет на употребление простых углеводов (сладостей). Доказано, что умеренное потребление сахара в повседневном рационе хорошо компенсированных больных СД 1 не влияет на среднесуточную гликемию, HbA_{1c} и массу тела. Больным на интенсифицированной инсулинотерапии, после достижения хорошей компенсации углеводного обмена, разрешается потреблять легкоусвояемые углеводы при условии самоконтроля гликемии, подсчета сладостей по ХЕ и введения на них нужного количества ИКД. Как и у здоровых людей без СД, желательно, чтобы общее потребление сахара не превышало 50 г/сут.

Больные СД 1 с близкой к нормальной массой тела не нуждаются в подсчете или ограничении жиров, такая рекомендация может быть дана только пациентам с ожирением. Содержание жиров в пище не влияет на потребность в базальном и прандиальном инсулине, так как жиры (триглицериды) всасываются из кишечника в кровь в виде СЖК и моноглицеридов и не ведут к повышению гликемии после при-

ема пищи. Жиры пищи не ведут и к развитию кетоацидоза — он является следствием инсулиновой недостаточности и расщепления жиров в жировых депо организма.

Другой принцип традиционной диететики — рекомендация потреблять ежедневно определенное, одинаковое количество калорий — не имеет смысла для больных СД 1 со стабильной массой тела, да и невозможен по следующим причинам: а) у обычного человека, ведущего разнообразный образ жизни, расход и, соответственно, потребление энергии сильно колеблются. Если предписывать больному СД 1 без ожирения какой-либо заданный рацион с ежедневным потреблением одинакового количества калорий, то для поддержания стабильной массы тела пришлось бы рекомендовать ему и столь же заданный, строгий план физической активности на каждый день, что нереально.

Способы приготовления пищи и применение приправ при СД могут быть любыми. Рекомендации готовить на пару, избегать жареного, острого и т.д. не имеют никакого отношения к СД и могут даваться только при сопутствующих заболеваниях ЖКТ.

Исторически сложилось так, что в нашей стране пациенты получали особенно большое число нерациональных диетических предписаний.

1. «Сахар нельзя, а мед — можно и даже нужно». По углеводному составу эти продукты принципиально идентичны: мед состоит из глюкозы и фруктозы в равных соотношениях, а сахар — из сахарозы, которая при расщеплении образует ту же глюкозу и фруктозу в том же соотношении 1:1. Будучи углеводами, мед и сахар требуют практически одинаковых количеств инсулина, а гликемический индекс меда даже выше, чем сахара. Компенсированным больным можно есть оба этих продукта, подсчитывая по ХЕ и соответствующим образом адаптируя дозу ИКД. Запрещение одного и разрешение другого нелогично.

2. «Можно есть только гречневую кашу». Небольшие различия в содержании усвояемых углеводов на 100 г крупы действительно есть: рис — 78,4 г, гречневая — 71,3 г, манная — 65,6 г, ячневая — 62,2 г, овсяная — 61,2 г, пшенная —

59,6 г, перловая — 59,4 г. Однако они не сказываются на влиянии разных каш на гликемию и на их подсчете по ХЕ. Есть можно любые каши, все они, включая гречневую, требуют инсулина. Естественно, гречневая крупа, вымоченная в кефире (он тоже содержит углеводы), не оказывает сахароснижающего действия.

3. «При СД можно есть в основном мясо, много молочных продуктов и фруктов, кроме бананов, дынь и винограда». Эти продукты действительно можно есть, но не забывая о том, что жидкие молочные продукты и фрукты содержат углеводы и требуют инсулина. При условии подсчета по ХЕ и введения ИКД можно есть любые фрукты, в том числе бананы, дыни, виноград. Содержащаяся во фруктах клетчатка препятствует резкому повышению гликемии. Рекомендация есть только «зеленые» сорта яблок неоправдана: содержание углеводов в яблоке зависит не от его цвета, а от размера; кислый вкус обусловлен не низким содержанием сахара, а высоким содержанием органических кислот.

4. «Следует подсчитывать не только углеводы, но и белки». Продукты, содержащие белки, не повышают гликемию после еды, поэтому рекомендованный в старых пособиях подсчет «сахарной ценности пищи» (сумма углеводов и половины белков) не должен применяться. Белки поступают из ЖКТ в кровь в виде аминокислот, а не глюкозы. Правда, прием чисто белковой пищи стимулирует секрецию глюкагона, а тот — глюконеогенез в печени, но после приема обычной смешанной пищи этого не наблюдается. Кроме того, глюконеогенез в присутствии достаточного количества инсулина подавлен.

Таким образом, основные принципы современной либерализованной диеты, т.е. более свободного питания, сводятся к следующим: а) смешанное питание, достаточно богатое углеводами и клетчаткой, поддерживающее близкую к нормальной массу тела; б) примерная оценка количества углеводов, влияющих на гликемию, по системе ХЕ; распределение их на приемы в зависимости от вида инсулинотерапии; разрешение потреблять любые виды углеводов, в том числе легкоусвояемые (последние — не более 50 г/сут); в) ограничение

жиров — только больным СД 1 с ожирением. Такое питание разнообразно, содержит необходимое (не заниженное!) количество калорий и углеводов, причем потребление различных питательных веществ, а также алкоголя, соли и сахара не отличается от рекомендованного для взрослого населения без СД.

Больные СД 1 при соответствующем обучении хотят и могут приблизить свое питание к питанию здорового человека. Эффективность, безопасность и практичность подобного подхода к питанию при СД 1 были доказаны в последние 25 лет в проспективных исследованиях — вначале в Германии, затем в двухлетнем исследовании, проведенном нами в начале 1990-х годов, позднее — в Великобритании. В сочетании с групповым интенсивным обучением больных СД 1, самоконтролем и интенсифицированной инсулинотерапией, либерализованное питание не препятствует достижению близкого к нормальному уровня гликемии, не усиливает дислипидемию и даже способствует улучшению показателей липидного обмена, не ведет к избыточной прибавке массы тела, не увеличивает частоту тяжелых гипогликемий и диабетического кетоацидоза. Снятие запретов в отношении питания повышает качество жизни и позволяет приблизиться к питанию здорового человека, у которого прием пищи связан с желанием и возможностью, а не с необходимостью, зависящей от фармакодинамики инсулина. Это дает возможность уменьшить кратность приемов пищи, увеличить свободу и гибкость повседневной жизни. Ликвидация необоснованных запретов на многие виды продуктов и способы приготовления устраняет необходимость приготовления или покупки специальных «диабетических» блюд, снижает зависимость больного от места приема пищи, уменьшает комплекс неполноценности и обременительности для окружающих.

Десятилетиями традиционная строгая ограничительная диета считалась краеугольным камнем лечения СД 1, а декомпенсация обмена веществ связывалась с невыполнением больными диетических рекомендаций. Впервые в отечественной практике внедрив принципы либерализованного питания в 1989–1991 гг.,

нам удалось подтвердить, что оптимальная компенсация достижима при СД 1 без соблюдения строгой диеты. Такой подход не означает полного отсутствия контроля над питанием. Он возможен лишь в сочетании с самоконтролем гликемии, адекватной инсулинотерапией и обучением пациентов. Именно возможность более свободного питания у обученных больных СД 1 — это главный мотивационный фактор для перехода на режим многократных инъекций с ежедневным самоконтролем гликемии.

Физическая активность как часть образа жизни при сахарном диабете 1-го типа. Как и у любого человека, в том числе здорового, физическая активность повышает тренированность сердечно-сосудистой системы при СД 1. Под физической активностью подразумеваются не только занятия физкультурой или спортом, но и физические нагрузки повседневной жизни, включая домашние дела или трудовую деятельность. Хотя популяционные исследования в целом указывают на положительное влияние физической тренированности на продолжительность жизни, данные о влиянии физической активности на продолжительность жизни больных СД 1 отсутствуют. Хотя физические нагрузки сопровождаются снижением уровня гликемии непосредственно во время и после активности, в целом доказать стойкое положительное влияние регулярных физических нагрузок на уровень HbA_{1c} у больных СД 1 не удалось, прежде всего из-за их недостаточной комплаентности. И действительно, если ставить задачу улучшения компенсации СД 1 за счет физических нагрузок, то больные должны были бы ежедневно заниматься физической активностью определенной интенсивности, в строго определенное время (желательно после еды), в течение одного и того же времени, — подобные рекомендации невыполнимы в повседневной жизни и будут еще одним обременительным мероприятием, ухудшающим качество жизни. По этой причине физические нагрузки не могут и не должны быть компонентом сахароснижающей терапии СД 1. Основная задача врача — сформировать у пациента навыки управления гликемией при тех видах физической активности (повседневной рабо-

ты, физкультуры и спорта, проведения досуга), которые реально имеют место в его жизни, — только тогда физическая активность повысит качество жизни.

Так как во время физической нагрузки работающие мышцы увеличивают поглощение глюкозы из крови, то риск гипогликемии во время и после нагрузки увеличивается. Большинство рекомендаций, которые даются больному СД 1 в связи с физической активностью, относятся именно к профилактике гипогликемии. Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы и вида инсулина, вида, продолжительности и интенсивности физической нагрузки, а также степени физической тренированности индивидуума. Так как многие из этих параметров невозможно измерить или точно спланировать, все правила профилактики гипогликемии ориентировочные и должны адаптироваться каждым пациентом в зависимости от его собственного опыта. В целом правила профилактики гипогликемий делятся на две большие группы в зависимости от продолжительности предстоящей физической активности.

Основной метод профилактики гипогликемии *при кратковременной физической активности*, которая продолжается не более 2 ч, — это дополнительный прием углеводов. Больной должен измерить гликемию до и после физической нагрузки и решить, нужно ли дополнительно принять 1–2 ХЕ медленноусвояемых углеводов до и после физической активности. При исходной гликемии выше 13 ммоль/л или в том случае, если физическая активность имеет место в пределах 2 ч после еды, дополнительный прием ХЕ перед физической нагрузкой, как правило, не требуется. Если нет возможности измерить гликемию, то действует правило перестраховки — съесть по 1–2 ХЕ до и после нагрузки.

Профилактика гипогликемии при *более длительной физической активности* (более 2 ч) требует заблаговременного уменьшения дозы инсулина, так как значительное сахароснижающее действие продолжительной физической активности сохранится и после ее окончания. Следовательно, длительные нагрузки должны быть запланированными. Перед такой нагруз-

кой больной должен на 20–50% уменьшить дозу препаратов ИКД и ИПД, которые будут действовать во время и после предполагаемой активности. Если нагрузка будет очень длительной и/или интенсивной, то, помимо этого, следует уменьшить дозу инсулина, который будет действовать в ночь после физической активности. Иногда приходится снижать дозу инсулина и на следующее после нагрузки утро.

Для профилактики гипогликемии во время и после длительной физической активности следует дополнительно проводить самоконтроль гликемии каждые 2–3 ч, при необходимости принимая 1–2 ХЕ медленноусвояемых (при гликемии < 7 ммоль/л) или быстроусвояемых углеводов (при гликемии ниже < 7 ммоль/л). Эти гликемические критерии являются усредненными. Какой именно уровень будет пороговым для приема углеводов при физической активности, каждый пациент устанавливает для себя сам методом проб и ошибок. Он должен заранее позаботиться о том, чтобы во время физической активности иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при краткосрочных и до 10 ХЕ при длительных нагрузках.

Больным СД 1, которые проводят самоконтроль и владеют методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности и спортом, в том числе профессиональным. Это особенно важно для детей и подростков: сам факт наличия СД не должен служить поводом для освобождения от занятий физкультурой или отказа от посещения любимой спортивной секции, так как это может значительно ухудшить качество жизни, привести к изоляции больного от сверстников и в конечном итоге создать дополнительные психологические проблемы.

При выборе времени и вида физической активности необходимо учитывать ряд противопоказаний и мер предосторожности. Самое частое временное противопоказание к физической активности — гликемия выше 13 ммоль/л в сочетании с ацетонурией или гликемия выше 16 ммоль/л даже в отсутствие ацетонурии. Это обусловлено тем, что при инсулиновой недо-

статочности физическая активность может усиливать гипергликемию и ацидоз, повышается также риск лактат-ацидоза. Физическая активность выше обычной противопоказана в первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки. От нее следует воздержаться при неконтролируемой артериальной гипертензии, пока не будет подобрана адекватная антигипертензивная терапия, а также при других состояниях, которые могут ухудшаться при повышении артериального давления (например, гемофтальме и отслойке сетчатки, нефропатии с артериальной гипертензией). При препролиферативной диабетической ретинопатии противопоказана физическая активность с резким повышением артериального давления, бокс, нагрузки высокой интенсивности и продолжительности. Аналогичные противопоказания существуют при нелеченой (с помощью адекватной лазеркоагуляции) пролиферативной диабетической ретинопатии; кроме того, при этой патологии не рекомендуются занятия бегом, тяжелой атлетикой, поднятие тяжестей в быту, а также те виды активности, при которых есть вероятность травмы глаза/головы; после адекватной лазеркоагуляции и полной стабилизации состояния глазного дна пациент может выполнять умеренные физические нагрузки.

Крайняя осторожность требуется при физической активности пациентам, у которых снижено субъективное распознавание гипогликемии. Всем больным СД 1 необходимо соблюдать особую осторожность при занятиях теми видами активности, при которых трудно купировать гипогликемию, — подводным плаванием, дельтапланеризмом, серфингом, альпинизмом и т.д. Весьма дифференцированно нужно подходить к выбору вида физической активности при вегетативной нейропатии, из-за возможной ортостатической гипотензии и нарушений ритма. При легкой форме дистальной полинейропатии и ишемии особое внимание обращают на спортивную обувь (профилактика образования потертостей и язв); при полинейропатии с потерей чувствительности занятия спортом не рекомендуются из-за высокого риска язвобразования.

5.2.13.3. Лечение сахарного диабета 2-го типа

Первым и основным мероприятием является немедикаментозная терапия, направленная на уменьшение массы тела, улучшение метаболических показателей и физической тренированности, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Все это, вместе взятое, называется изменением образа жизни. Диетотерапия и физическая активность положительно влияют на основные звенья патогенеза СД 2: уменьшают эндогенную гиперинсулинемию и повышенную продукцию глюкозы печенью, усиливают утилизацию глюкозы периферическими тканями. У большинства пациентов снижение массы тела даже на 4–5 кг чаще всего улучшает показатели углеводного и липидного обмена. С точки зрения патогенеза, медикаментозная сахароснижающая терапия относится к вспомогательным методам лечения СД 2, несмотря на то в реальной клинической практике она нередко выступает на первый план.

Диетотерапия сахарного диабета 2-го типа.

Основной принцип коррекции питания при СД 2 с избыточной массой тела и ожирением — уменьшение калорийности до такого уровня, при котором на длительное время в организме создается отрицательный энергетический баланс. Как правило, суточная калорийность уменьшается на 500–1000 ккал от привычной для конкретного пациента; у женщин она не должна быть меньше 1200 ккал, у мужчин —

меньше 1500 ккал. Очень низкокалорийные диеты (до 1200 ккал/сут) разрешаются на непродолжительное время и только под наблюдением врача. Голодание при СД категорически противопоказано.

Анализ калорийности, оценка индивидуального стереотипа питания и его дальнейшая коррекция проводятся по дневнику питания: исходно — как минимум за две недели подряд, затем регулярно. Если привычная суточная калорийность у конкретного пациента с ожирением велика (как правило, она больше 3000 ккал), то на первом этапе снижения массы тела из нее вычитают 500 ккал/сут, а через месяц, если динамика недостаточна, можно еще снизить калорийность. Таким образом, пищевые привычки пациента изменяют постепенно, исходя из его привычного питания, что повышает степень соблюдения диетических рекомендаций. Этого питания можно придерживаться долго, без ухудшения самочувствия и состояния здоровья. Коррекция калорийности требует объединенных усилий врача и пациента, обучения навыкам ведения и анализа дневников питания, работе с таблицей калорийности продуктов и т.д. Если больной, особенно пожилой, не может или не хочет контролировать суточную калорийность, то коррекцию питания проводят главным образом качественно, разделив все продукты на 3 категории: благоприятные, нейтральные и неблагоприятные, с учетом современных взглядов на патофизиологию ожирения и СД 2, а также особенностей макронутриентов (табл. 5.46).

Таблица 5.46

Основные характеристики макронутриентов

Компонент пищи	Содержание килокалорий в 1 г	Заполнение желудка	Чувство насыщения	Способность к депонированию энергии
Жиры	9	Низкое	Низкое	Высокая
Алкоголь	7	Низкое	Низкое	Высокая*
Белки	4	Высокое	Высокое	Низкая
Углеводы	4	Промежуточное	Высокое	Низкая
Клетчатка	1,5	Высокое	Промежуточное	Низкая
Вода	0	Высокое	Низкое	Низкая

* Способность алкоголя к депонированию энергии косвенная: он утилизируется в первую очередь, тормозя окисление жиров и способствуя их депонированию.

К «благоприятным» относятся низкокалорийные продукты, содержащие много неусвояемых углеводов (клетчатки) и воды. Овощи и зелень можно есть практически в любых количествах, важно не заправлять их или использовать минимальное количество соуса (масла, майонеза). К «благоприятным» относятся также минеральная вода, кофе и чай без сахара, прохладительные напитки на бескалорийных сахарозаменителях (цикламат, сахарин, аспартам, ацесульфам), овощные соки. К категории «неблагоприятных» относятся продукты с высоким содержанием жиров и алкоголь; их потребление необходимо максимально ограничить, но не исключить. Источники животных (насыщенных) жиров — топленое и сливочное масло, маргарин, сало, соусы и подливы, жирная рыба, мясо и птица, копчености, мясные и рыбные консервы в масле, сливки, сметана, жирный творог, жирные сорта сыра (> 30% жира), в том числе плавленого, кондитерские изделия. Основные источники растительных (ненасыщенных) жиров — растительные масла, маслины, орехи, семечки. «Скрытые» жиры содержатся в сырах, субпродуктах, колбасных изделиях, в том числе вареных колбасах и сосисках, песочном, сдобном и слоеном тесте, мороженом, шоколаде, орехах, семечках и т.д. Насыщенные и ненасыщенные жиры содержат почти одинаковое количество калорий и одинаково неблагоприятны для массы тела. Однако так как небольшое количество жиров в питании должно оставаться в любом случае, предпочтительнее отдавать растительным (ненасыщенным). Стандартная рекомендация по ограничению холестерина до 200 мг/сут выполняется автоматически при существенном ограничении насыщенных жиров, так как они содержатся практически в тех же продуктах, что и холестерин.

Продукты, содержащие простые углеводы в чистом виде (сахар, мед, кондитерские изделия, конфеты, шоколад, варенье, пирожные, торты, соки с сахаром и другие сладкие напитки, сухофрукты, пиво), при СД 2 относят к «неблагоприятным». Хотя легкоусвояемые углеводы менее калорийны, чем жиры, однако перечисленные продукты лишены клетчатки, имеют малый объем, слабо насыщают, часто

одновременно содержат явные или скрытые жиры и тем самым способствуют набору лишних калорий. Следовательно, для снижения массы тела их рекомендуется ограничивать или пользоваться вместо них бескалорийными сахарозаменителями.

«Нейтральными» считаются продукты, содержащие преимущественно сложные усвояемые углеводы (крахмал). Их потребление рекомендуется уменьшать в половину от привычного. К крахмалсодержащим относятся все продукты, которые получают из картофеля и злаков, включая хлебобулочные, мучные, макаронные изделия и каши. Предпочтительны крахмалсодержащие продукты с большим процентом клетчатки — хлебобулочные и макаронные изделия из муки грубого помола, каши. В группу «нейтральных» входят также фрукты и ягоды, которые, помимо простых углеводов, содержат много клетчатки и витаминов. Тем не менее избыточного потребления фруктов нужно избегать, так как за счет них также можно превысить суточную калорийность. К «нейтральным» относятся и продукты, содержащие белки и невысокий процент жира, — нежирное мясо, рыба и птица, нежирные сорта сыра, обезжиренные молочные продукты (животные белки), бобовые (растительные белки). Как правило, потребление белка не требует особой коррекции. Белковые продукты животного происхождения практически всегда содержат жиры, поэтому их калорийность выше, чем растительных белковых продуктов. Следовательно, некоторое количество животных белков рекомендуется заменить на растительные, а из источников животного белка отдавать предпочтение рыбе и морепродуктам, содержащим омега-3-жирные кислоты.

Итак, основой диетотерапии больных СД 2 с ожирением является ограничение суточной калорийности, в первую очередь за счет сокращения потребления жиров (не более 30% от суммарной энергетической ценности), при этом абсолютное количество углеводов также может уменьшаться, но их доля в суточной калорийности увеличивается до 55–60%. На белки приходится остальные 10–15% суточной калорийности. Такое же соотношение энергетиче-

ческой ценности различных макронутриентов рекомендуется и для здорового питания лиц без СД. Самостоятельно рассчитывать питание в соответствии с названным процентным соотношением жиров, углеводов и белков пациенты, конечно, не могут, да и не должны: если придерживаться описанных выше качественных правил коррекции питания, это и будет означать приближение к этим процентным показателям. Чрезмерное снижение количества жиров нежелательно, так как при этом автоматически увеличивается потребление углеводов с усилением гипергликемии и гипертриглицеридемии. Если больной не получает инсулин, подсчет углеводов по ХЕ не имеет смысла. Число приемов пищи должно составлять 3–5 раз в сутки, более редкие приемы сопровождаются усилением голода и последующим перееданием.

Рациональная диетотерапия СД 2 не должна включать ненужные ограничения, например необоснованные запреты на использование пряностей, приправ и жарение, требование полного исключения сладкого или алкоголя и т.д.

Больные СД 2 с ожирением, получающие инсулин, должны придерживаться описанных правил гипокалорийного питания и одновременно использовать систему ХЕ, обеспечивая соответствие ХЕ тому виду инсулинотерапии, которую они получают (см. питание при СД 1). Суточное количество углеводов должно быть не менее 10 ХЕ при низких энергетических затратах, т.е. малоподвижном образе жизни, и не более 20–25 ХЕ при высоких энергозатратах, т.е. регулярном тяжелом физическом труде.

Больные СД 2, не получающие инсулин, но имеющие нормальную или близкую к нормальной массу тела, не нуждаются в гипокалорийном питании и предписаниях по суточной калорийности питания. У этих пациентов собственная секреция инсулина, как правило, существенно ослаблена. Отсюда основной принцип диетотерапии будет заключаться в таком подборе углеводсодержащих продуктов и их распределении в течение дня, чтобы для их усвоения хватало оставшегося эндогенного инсулина. Для этого нужно ограничить простые углеводы и распределить углеводы на большее количество (5–8) приемов в меньших порциях, отдавая предпо-

тение продуктам с более высоким содержанием клетчатки и прошедшим меньшую кулинарную обработку.

Больным СД 2 с близкой к нормальной массой тела, получающим инсулин, рекомендуется подсчет углеводов по системе ХЕ, как при СД 1. Им не нужно рассчитывать или предписывать суточную калорийность, так как снижать массу тела путем гипокалорийного питания нет необходимости.

Кроме перечисленных выше рекомендаций, всем больным СД 2, независимо от наличия или отсутствия ожирения и вида сахароснижающей терапии, необходимо регулярное потребление продуктов, богатых клетчаткой (овощи и зелень, каши, изделия из муки грубого помола), полиненасыщенными жирными кислотами (растительные жиры в небольшом количестве, рыба и морепродукты). Возможно умеренное использование бескалорийных сахарозаменителей и алкогольных напитков, но не более 1 условной единицы в сутки для женщин и 2 условных единиц для мужчин, при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости (1 условная единица соответствует примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива).

При обоих типах СД нет никакой необходимости в приеме витаминов в отсутствие специфических клинических признаков авитаминозов. Не рекомендуется и рутинное применение антиоксидантов из-за недостаточной изученности их отдаленной эффективности и безопасности.

Физическая нагрузка как компонент лечения сахарного диабета 2-го типа. Регулярная физическая активность при СД 2 улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить, но в большей степени — поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения, способствует повышению сердечно-сосудистой тренированности, снижению уровня триглицеридов и повышению холестерина ЛПВП, хотя действие на липидный профиль менее документировано. У больных с мягкой гипертензией регулярные занятия способствуют снижению АД.

Как любому взрослому человеку, больному СД 2 в сутки рекомендуется не менее 30 мин (иногда — до 60 мин) умеренной физической нагрузки (например, быстрая ходьба), предпочтительно ежедневно, но не менее 3–5 раз в неделю, с суммарной продолжительностью не менее 150 мин в неделю. Эти 30 мин нагрузки можно распределять на несколько более кратковременных «порций» *малой и умеренной интенсивности* в течение дня — это улучшает степень выполнения рекомендаций, переносимость нагрузок и уменьшает риск избыточного накопления лактата, и без того повышенный при СД. Физическая активность должна подбираться индивидуально, с учетом возраста, осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Однако несмотря на благоприятное действие регулярной физической нагрузки, возможности ее применения при СД 2 не слишком велики, поскольку большинство пациентов старше 50 лет (50–90%) имеют сопутствующие заболевания, резко ограничивающие переносимость физических нагрузок (артериальную гипертензию, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий, артрозы т.д.). Противопоказания и меры предосторожности — в целом такие же, как для физической активности при СД 1, и определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний. Прежде чем рекомендовать больному СД 2 увеличение двигательной активности, следует провести тщательное обследование на предмет выявления микро- и макроангиопатий и сопутствующих заболеваний. Обязательна регистрация ЭКГ и АД, крайне желательны нагрузочные пробы (велоэргометрия). Последние нужны не только для диагностики ИБС, артериальной гипертензии напряжения и аритмий напряжения, но и для оценки резерва частоты сердечных сокращений (особенно при автономной нейропатии) и максимального поглощения кислорода ($VO_{2\text{макс}}$), что поможет подобрать индивидуальную интенсивность физической нагрузки. Больные СД 2 с ИБС и/или автономной нейропатией могут заниматься лечебной физкультурой только по специальным программам под наблюдением врача, поскольку у них повышен риск сердечно-сосудистых осложнений, от ортостатической

гипотензии до безболевого инфаркта миокарда или внезапной смерти. Если возможность тщательного обследования и медицинского контроля за занятиями физкультурой отсутствует, следует ограничиться регулярными бытовыми нагрузками малой и умеренной интенсивности, например, рекомендовать больным пешие прогулки в медленном и умеренном темпе, начиная с 5–10 мин с постепенным увеличением продолжительности, медленный подъем по лестнице вначале на один этаж, посильное ежедневное участие в домашней работе и т.д.

У больных СД 2, получающих инсулин или пероральные препараты-стимуляторы секреции инсулина (реже — сахароснижающие средства с другим механизмом действия), на фоне физической активности могут возникать гипогликемии. Правила их профилактики и коррекции дозы инсулина и ПСП у этих пациентов такие же, как при СД 1.

Медикаментозная терапия СД 2. Комплекс мероприятий по диете и физической активности может снизить уровень HbA_{1c} примерно на 1–2%. К сожалению, больные СД 2 нередко недостаточно комплаентны в отношении этих методов лечения. Для их более высокой и стойкой эффективности необходимо внедрять программы коррекции образа жизни, обеспечивать частые и высокопрофессиональные консультации с медицинским персоналом, что возможно не всегда. У большинства больных уже в первый год после выявления СД достичь индивидуальных целей лечения с помощью немедикаментозных методов не удастся. Это знаменует собой переход к медикаментозной сахароснижающей терапии.

Сахароснижающие препараты обладают механизмами действия, влияющими на различные звенья патогенеза СД 2, а именно:

- препараты сульфонилмочевины и глиниды стимулируют секрецию инсулина;
- бигуаниды уменьшают продукцию глюкозы печенью и инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани;
- тиазолидиндионы (глитазоны) также уменьшают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани и в меньшей степени продукцию глюкозы печенью;

- ингибиторы α -глюкозидазы замедляют всасывание углеводов в кишечнике;
- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают глюкозозависимую секрецию глюкагона и, следовательно, продукцию глюкозы печенью, замедляют моторику желудка и несколько уменьшают потребление пищи и снижают массу тела;
- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), глиптины, уменьшают глюкозозависимую секрецию глюкагона и, следовательно, продукцию глюкозы печенью, замедляют моторику желудка;
- инсулин стимулирует поглощение глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями, подавляет секрецию глюкагона и продукцию глюкозы печенью.

Рассмотрим основные характеристики указанных групп препаратов.

Метформин (Глюкофаж, Сиофор и др.) в настоящее время является единственным представителем бигуанидов. Его экстрапанкреатическое действие на печеночную и периферическую инсулинорезистентность осуществляется на рецепторном и пострецепторном (внутриклеточном) уровне. Помимо влияния на инсулинорезистентность, метформин обладает слабым анорексигенным эффектом, несколько замедляет моторику желудка и кишечника и всасывание углеводов. Кроме того, он снижает уровни триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП и СЖК. Возможно, метформин положительно влияет на гиперкоагуляцию, характерную для СД 2, и на артериальную гипертензию. В отличие от многих других ПСП, он не вызывает прибавки массы тела и даже способствует ее снижению. Среднее снижение HbA_{1c} при лечении метформином составляет 1–2%. Однако основное преимущество метформина, доказанное в Британском проспективном исследовании диабета (UKPDS), — это положительное влияние на клинические исходы: интенсивный контроль гликемии с помощью метформина достоверно (на 36%) уменьшает общую смертность по сравнению с традиционным контролем. Кроме того, интенсивный

контроль гликемии с помощью метформина значительно снижает риск инсульта по сравнению с другими группами интенсивного контроля гликемии (на препаратах сульфонилмочевины и инсулине).

Лечение метформином начинают с 500 мг/сут однократно, увеличивая дозу на 500 мг с интервалом не менее недели и переходя на двукратный прием в сутки. Высшая доза равняется 3000 мг/сут. Для полной реализации действия метформина нужно от нескольких дней до нескольких недель, он не обладает быстрым сахароснижающим эффектом и не может применяться для немедленного снижения гликемии. Указанные выше преимущества метформина перед ПСМ и инсулином по клиническим конечным точкам были получены в UKPDS на суточной дозе метформина 2500 мг — вот почему дозу следует стараться увеличивать именно до этого уровня, даже если контроль гликемии достигается на меньшей дозе. Как правило, это бывает возможным, так как благодаря отсутствию стимуляции секреции инсулина метформин крайне редко вызывает гипогликемию и не приводит к тяжелой гипогликемии.

Метформин хорошо переносится, если принимать его во время или после еды и увеличивать дозу постепенно. До 20% больных имеют побочные реакции со стороны ЖКТ (в основном тошноту и диарею), обычно слабо или умеренно выраженные и проходящие после отмены или уменьшения дозы препарата. Пролонгированная форма метформина (Глюкофаж Лонг) дает возможность принимать препарат один раз в сутки, повышая комплаентность пациентов к приему, и в ряде случаев уменьшить количество побочных реакций со стороны ЖКТ.

К редким побочным действиям метформина относятся V_{12} -дефицитная анемия и аллергические реакции. Наиболее грозное потенциальное нежелательное явление терапии бигуанидами — лактат-ацидоз, ставший причиной изъятия с рынка первого препарата — фенформина. При назначении метформина лактат-ацидоз возникает очень редко, в подавляющем большинстве случаев — при несоблюдении противопоказаний к применению (см. далее). Известно, что практически все заболевания и состояния,

являющиеся противопоказаниями к применению метформина, сами способны вызвать лактат-ацидоз. Анализ более 206 сравнительных и когортных исследований указывает на одинаковую частоту развития лактат-ацидоза у больных СД 2, получающих и не получающих метформин. В настоящее время нет оснований считать, что риск лактат-ацидоза при приеме метформина выше, чем при лечении другими ПСП.

Метформин противопоказан при выраженной декомпенсации СД, ацидозе любого генеза, почечной недостаточности, паренхиматозном поражении печени, заболеваниях, сопровождающихся гипоксией (хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания легких, анемии, облитерирующие заболевания периферических артерий), алкоголизме, беременности и лактации, тяжелом общем состоянии пациента, например при запущенных стадиях онкологических заболеваний. Больным пожилого и старческого возраста не рекомендуется назначать высшую суточную дозу метформина.

Прием метформина требует определенных мер предосторожности, в частности, оценивать противопоказания нужно не только перед назначением препарата, но и далее не реже 1 раза в год, а также при присоединении любых сопутствующих или интеркуррентных заболеваний. Метформин отменяют за 2 сут перед общей анестезией и в послеоперационном периоде, на фоне острых инфекционных заболеваний, предстоящих рентгеноконтрастных исследований (за 2 сут до и в течение 2 сут после них). При лечении метформином необходимо определить гемоглобин один раз в полгода (контроль возможных гипоксических состояний), креатинина и активности печеночных ферментов не реже раза в год. По возможности планово два раза в год, а также при появлении жалоб на боли в мышцах определяют содержание лактата в крови. Больного следует предупредить об опасности злоупотребления алкоголем, но при нормальной функции печени минимальное потребление алкоголя не противопоказано.

Препараты сульфонилмочевины являются производными антибактериальных средств —

сульфаниламидов. В настоящее время используются ПСМ 2-й генерации — глибенкламид (немикронизированный и микронизированный Манинил), гликлазид (Диабетон и Диабетон МВ, Глидиаб и Глидиаб МВ, Диабетолонг), глимепирид (Амарил, Глемаз), глипизид (Минидиаб, Глибенез, Глибенез-ретард), гликвидон (Глюренорм). Все они стимулируют секрецию инсулина за счет высвобождения гранул с инсулином из β -клеток. ПСМ взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности β -клеток — SUR1, представляющими собой белки K^+ -каналов клеточной мембраны. Связывание разных ПСМ с рецепторами количественно различается; внутрь β -клеток проникает только глибенкламид. Экстрапанкреатическое действие ПСМ не доказано.

Среднее снижение HbA_{1c} при лечении ПСМ составляет 1–2%. Их преимущество заключается в быстром и сильном начале сахароснижающего эффекта. Обычно терапию начинают с однократного приема перед завтраком в наименьшей дозе, при необходимости постепенно увеличивая ее до получения целевой гликемии. Если суточная доза достигает 50% от высшей, переходят на двукратный прием препарата. ПСМ с короткой продолжительностью действия (глипизид, гликвидон) можно сразу назначать 3 раза в сутки. Всасывание, а значит, и начало действия ПСМ почти вдвое замедляется после приема пищи, особенно с высоким содержанием клетчатки, а также в старческом возрасте и в условиях гипергликемии. Следовательно, ПСМ рекомендуется принимать не менее чем за 30, а микронизированный глибенкламид — за 15 мин до еды.

ПСМ противопоказаны при СД 1, СД после панкреатэктомии, выраженной декомпенсации СД с кетоацидозом или без него, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, лейкопении, беременности и лактации. При легкой и умеренной почечной недостаточности возможно назначение глимепирида, гликлазида и гликвидона.

ПСМ существенно различаются по скорости и пути элиминации из организма (печень или почки). Некоторые из них более склонны к кумуляции или имеют активные метаболи-

ты, обладающие сахароснижающим действием (глибенкламид). Кумуляции или усилению сахароснижающего эффекта способствует одновременный прием конкурентных ингибиторов метаболизма ПСМ — алкоголя, H_2 -блокаторов, сульфаниламидов, антикоагулянтов, ингибиторов MAO. Метаболизм и элиминация ПСМ ускоряются, а сахароснижающий эффект может уменьшаться при одновременном приеме индукторов печеночных ферментов — барбитуратов, рифампицина, кетоконазола и др. Все ПСМ сильно (75–99%) связываются с белками, отсюда их взаимодействия с другими лекарственными средствами с высоким белковым связыванием — НПВС, салицилатами, сульфаниламидами, фибратами, варфарином и т.д.

Глибенкламид метаболизируется с образованием неактивных и активных метаболитов и имеет двойной путь выведения: через почки и печень. Длительность действия глибенкламида — 16–24 ч, поэтому его назначают 1 или максимум 2 раза в сутки; трехкратный прием нецелесообразен. Суточная доза немикронизированного глибенкламида составляет 2,5–20 мг, микронизированного — 1,75–14 мг. При почечной недостаточности выведение не меняется, но при гипоальбуминемии снижается связывание с белками, что ведет к возрастанию свободной фракции и повышению риска гипогликемии.

Гликлазид назначают по 80–320 мг в 2 приема до еды, а гликлазид медленного высвобождения — по 30–120 мг 1 раз в сутки. В исследовании ADVANCE в группе интенсивного контроля гликемии, которая среди прочих сахароснижающих препаратов получала гликлазид, значительно снижались возникновение и прогрессирование нефропатии, но не ретинопатии. Этот эффект был связан с более низким целевым уровнем HbA_{1c} в группе, получавшей гликлазид (6,5 против 7,3%), но не с самим фактом приема гликлазида, что вытекает из дизайна исследования. Наличие у гликлазида собственного протективного эффекта в отношении микроангиопатий, который не зависел бы от гликемии, клинически не доказано.

Глимепирид очень хорошо всасывается, вызывает высвобождение инсулина из β -клетки только в ответ на прием пищи, что, предпо-

жительно, уменьшает вероятность гипогликемии. Продолжительность действия глимепирида — 24 ч, его назначают в дозе 1–8 мг 1 раз в сутки.

Гликвидон был первым ПСМ, который начал применяться при почечной недостаточности, благодаря своему выведению преимущественно с желчью. Однако в связи с невысокой сахароснижающей эффективностью и необходимостью приема 3 раза в сутки (суточная доза 30–180 мг) он используется относительно редко.

Глипизид назначают до приема пищи в суточной дозе 2,5–30 мг в 2 приема, глипизид замедленного высвобождения — в дозе 5–20 мг 1 раз в сутки. Предположительно, его применение может сопровождаться относительно невысоким риском гипогликемии.

Стимулирующее действие ПСМ на секрецию инсулина обуславливает два характерных для них побочных эффекта — прибавку массы тела (1–2 кг) и риск гипогликемий, в том числе тяжелых. Риск гипогликемий выше у пациентов старческого возраста и при приеме препаратов с более длительным периодом полувыведения (глибенкламид). Правила профилактики и купирования гипогликемий при лечении ПСМ такие же, как на инсулинотерапии. Данные о том, что глимепирид, гликлазид или глипизид реже вызывают гипогликемии, чем глибенкламид, в клинических исследованиях оказались довольно противоречивыми. Для корректного сравнения частоты гипогликемий на разных ПСМ необходимо одновременно учитывать достигнутый уровень HbA_{1c} , как это делается, например, при сравнении разных препаратов инсулина. До настоящего времени подобное сопоставление частоты гипогликемий на разных ПСМ с приведением к HbA_{1c} (т.е. для различной степени компенсации) не проводилось.

Другие побочные действия ПСМ наблюдаются довольно редко и проявляются желудочно-кишечными расстройствами, кожной сыпью, зудом; описаны случаи агранулоцитоза, тромбоцитопении и иных побочных эффектов, сходных с таковыми у близкородственных препаратов — сульфаниламидов.

Наиболее противоречивы данные о возможном неблагоприятном действии ПСМ на миокард и сосуды. Оно может быть связано с тем, что АТФ-зависимые K^+ -каналы — точка приложения действия ПСМ — присутствуют не только в β -клетках, но и в гладкомышечных клетках коронарных сосудов и кардиомиоцитах. Эксперименты на животных показали, что ПСМ могут уменьшать коронарный кровоток и препятствовать ишемическому прекодиционированию. Кроме того, ПСМ удлиняют время реполяризации и оказывают аритмогенное, а иногда — антиаритмическое действие. Сродство ПСМ, особенно гликлазида и глимепирида, к АТФ-зависимым K^+ -каналам сердца и сосудов ниже, чем к соответствующим структурам β -клеток.

Исследования, которые указывали на риск побочных сердечно-сосудистых эффектов ПСМ при СД 2, как правило, выполнялись на основе административных баз данных, т.е. ретроспективно. Напротив, в проспективных клинических исследованиях, в первую очередь в наиболее крупном и продолжительном — UKPDS, повышения риска смерти или сердечно-сосудистых событий при лечении глибенкламидом не наблюдалось. Кроме того, не получено никаких доказательств того, что длительный прием какого-либо ПСМ обеспечивает лучшие сердечно-сосудистые исходы, чем терапия другим представителем этого класса. Так, опубликованный в 2010 г. ретроспективный анализ более 11 000 больных СД 2, получающих монотерапию глибуридом (глибенкламидом), глипизидом и глимепиридом, в целом не выявил различий в общей смертности, хотя отмечалась статистически незначимая тенденция к ее снижению при лечении глимепиридом у больных СД 2 с ИБС.

Таким образом, ПСМ могут считаться эффективными ПСП с хорошо изученным профилем безопасности, проверенными десятилетиями клинического применения. Внутри этого класса наиболее широко используемым и изученным по клиническим конечным точкам препаратом по-прежнему является глибенкламид, хотя Консенсус Европейской и Американской ассоциаций диабета в 2008 г. рекомендо-

вал с осторожностью относиться к нему из-за риска гипогликемий. В совместном заявлении этих организаций от 2012 г. также указано на эту меру предосторожности, особенно необходимую у больных СД и хронической почечной недостаточностью.

Глиниды, или несультфонилмочевинные стимуляторы секреции инсулина, являются производными молекул ПСМ, но связываются с рецепторами на мембране β -клеток на другом участке, чем ПСМ. Они стимулируют первую фазу и самое начало второй фазы секреции инсулина в ответ на прием пищи, длительность их действия непродолжительна. Отсюда следует, что эти препараты снижают преимущественно гликемию после еды, мало влияя на ее уровни натощак (по этой причине в некоторых странах они разрешены к применению только в комбинации с метформином).

В этот класс входят два препарата — репаглинид (Новонорм) и натеглинид (Старликс). Репаглинид принимают в суточной дозе 0,5–16 мг, натеглинид — 120–480 мг, разделенной на 3–4 приема перед едой. Глиниды снижают уровень HbA_{1c} примерно на 0,5–1,5%, причем натеглинид несколько меньше, чем репаглинид. Профиль действия глинидов делает их удобными для пациентов с постоянно меняющимся образом жизни и нерегулярными приемами пищи. Они имеют такие же противопоказания к применению и приводят к такой же прибавке массы тела, как ПСМ, и повышают риск гипогликемий, однако частота и продолжительность последний ниже, чем на фоне ПСМ. Это можно объяснить коротким периодом полувыведения глинидов и более слабой сахароснижающей активностью, в связи с чем они и не нашли широкого применения.

Несмотря на эпидемиологические данные о наличии ассоциации между постпрандиальной гликемией и сердечно-сосудистыми событиями (исследование DECODE), проспективные клинические исследования глинидов (HEART2D и NAVIGATOR) не подтвердили влияния препаратов этой группы на снижение сердечно-сосудистых конечных точек.

Ингибиторы α -глюкозидазы. Патологические аспекты действия акарбозы (Глюко-

бая) принципиально отличаются от всех других ПСП — она не влияет ни на одно из звеньев патогенеза СД 2, но направлена на один-единственный, исключительно внешний фактор — поступление углеводов в организм пациента. Механизм действия акарбозы заключается в торможении всасывания углеводов в кишечнике, что ведет к некоторому снижению посталиментарной гликемии.

Акарбозу назначают в суточной дозе 150–300 мг в три приема перед едой. Ее сахароснижающее действие слабее, чем других пероральных препаратов: она снижает уровень HbA_{1c} на 0,5–0,8%. Препарат противопоказан при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности; выраженной декомпенсации СД, беременности и лактации.

К положительным сторонам акарбозы относятся отсутствие прибавки массы тела и риска гипогликемий. Однако если ее принимают в комбинации с другими препаратами, которые могут вызвать гипогликемию, то для купирования последней подходит только чистая глюкоза (внутрь или внутривенно), так как акарбоза тормозит всасывание других углеводов, в том числе сахара. Другой проблемой акарбозы является высокая частота побочных действий со стороны ЖКТ в виде метеоризма, диареи, дискомфорта. Невысокая эффективность и плохая переносимость служат причиной отказа большого процента больных от приема данного препарата (в UKPDS — более 60% пациентов, в STOP-NIDDM — около 31%). В последнем из названных исследований, посвященных профилактике перехода НТГ в СД 2 с помощью акарбозы, было неожиданно выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых исходов. Однако результаты STOP-NIDDM вызывают сомнения из-за многочисленных погрешностей*, поэтому в настоящее время влияние акарбозы на риск

СД, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых событий нельзя считать доказанным.

Тиазолидиндионы (глитазоны) представлены двумя препаратами — пиоглитазоном (Актос, Пиоглит) и росиглитазоном (Авандия, Роглит). Тиазолидиндионы являются агонистами рецепторов PPAR- γ , которые участвуют в транскрипции генов, регулирующих различные звенья метаболизма, включая липопротеинлипазу, белки-переносчики глюкозы и внутриклеточный инсулиновый сигналинг («инсулиновые сенситайзеры»). Первый препарат этой группы — троглитазон — был изъят с рынка из-за тяжелой гепатотоксичности, в том числе с летальными исходами.

Пиоглитазон назначают по 15–45 мг 1 раз в сутки, росиглитазон — по 2–8 мг/сут в 1–2 приема, дозы обоих препаратов повышают постепенно. По своим клиническим характеристикам тиазолидиндионы имеют много сходства с метформином: медленное начало сахароснижающего действия и его постепенное нарастание в течение нескольких недель (поэтому не используются для быстрой коррекции гликемии), гиполипидемический эффект (у пиоглитазона), низкий риск гипогликемии. Среднее снижение уровня HbA_{1c} при лечении тиазолидиндионами равняется 0,5–1,4%. Побочные эффекты заключаются в прибавке массы тела (больше той, которая отмечается при лечении ПСМ или инсулином), задержке жидкости, возникновении или декомпенсации хронической сердечной недостаточности, повышении риска переломов костей. Возможность усиления макулярного отека при лечении тиазолидиндионами окончательно не установлена. Препараты этой группы противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, сердечной недостаточности любого функционального класса, ИБС в сочетании с приемом

* Систематические ошибки набора пациентов (часть уже в момент включения имела СД, но вошла в итоговый анализ по снижению частоты СД), недостаточное обеспечение слепого характера исследования (79% больных в группе акарбозы догадались, какой препарат они принимают), меньшая продолжительность наблюдения в группе акарбозы, разница в массе тела в группах акарбозы и плацебо, недостаточная

четкость диагностики артериальной гипертензии, изменение типа и числа сердечно-сосудистых конечных точек, которые подлежали регистрации (по исходному плану — одни, в итоге — другие), несовпадение количественных данных в разных публикациях, потеря из-под наблюдения большего числа больных в группе акарбозы без указания причин и др. (подробно см.: Kaiser T., Sawicki P., 2004).

нитратов, при резкой декомпенсации СД, беременности и лактации. Их не следует назначать в комбинации с инсулином.

Поскольку тиазолидиндионы обладают как сахароснижающим, так и гиполипидемическим эффектом, на них возлагались определенные надежды в плане уменьшения прогрессирования атеросклероза и тем самым снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных СД 2. Однако убедительные доказательства этому для пиоглитазона отсутствуют: исследование PROactive показало лишь незначительную динамику вторичной конечной точки*, при отсутствии улучшения главного параметра эффективности**). По результатам анализа 42 исследований росиглитазона были получены данные о повышении риска инфаркта миокарда, хотя в трех других исследованиях он не подтвердился. В 2010 г. применение этого препарата было приостановлено. Несколько позднее появились данные о возможной связи между приемом пиоглитазона и развитием рака мочевого пузыря. Другие экспериментальные агонисты PPAR- γ также продемонстрировали сердечно-сосудистые побочные действия. Разработка мураглитазара (двойной агонист PPAR- α и - γ) была прекращена после того, как ему было отказано в регистрации из-за увеличения частоты сердечно-сосудистых побочных эффектов, включая инфаркт миокарда.

Агонисты ГПП-1, или ГПП-миметики. ГПП-1 — природный гормон группы инкретинов, который секретируется L-клетками кишечника и участвует в регуляции гликемии после приема пищи, усиливая пищевую секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона. Кроме того, он замедляет моторику желудка и увеличивает чувство насыщения. Отсюда понятно, что два препарата этой группы — эксенатид (Ба-

ета) и лираглутид (Виктоза) — влияют в большей степени на гликемию после еды и могут уменьшать массу тела (примерно на 4–5 кг), возможно, за счет снижения аппетита и увеличения чувства насыщения. Положительное действие эксенатида на массу β -клеток, данные о котором были получены в лабораторных экспериментах и на животных, для человека пока не доказано. В конкретном механизме действия агонистов ГПП-1, особенно на секрецию глюкагона, остаются неясные моменты.

Эксенатид — полипептид, аминокислотная последовательность которого на 53% гомологична ГПП-1 человека. Лираглутид практически (на 97%) идентичен ГПП-1 человека. Оба препарата более устойчивы к деградации ДПП-4 (см. далее), чем природный ГПП-1. Эта устойчивость достигается в молекуле эксенатида благодаря замещению глицина на аланин в положении 8, а в молекуле лираглутида — за счет присоединения к ней остатка жирной кислоты, благодаря чему молекула связывается с альбумином. Таким образом, принцип модификации молекул агонистов ГПП-1 по отношению к природному ГПП-1 напоминает принцип модификации молекул аналогов инсулина в сравнении с инсулином человека.

Оба препарата вводятся путем подкожных инъекций (эксенатид — 2 раза в сутки по 5–10 мкг, лираглутид — 1 раз в сутки в дозе 1,2–1,8 мг) и взаимодействуют с рецепторами ГПП-1, вызывая характерные для него эффекты. Эксенатид снижает уровень HbA_{1c} на 0,5–1%, лираглутид, по некоторым данным, — на 1–1,5%. На фоне монотерапии этими препаратами гипогликемии развиваются редко, однако так как они предназначены в основном для применения в комбинации с ПСП, при этом сохраняется риск гипогликемии, свойственный этим ПСП. Частые побочные эффекты заключаются в тошноте (30–50% больных), рвоте, диарее, которые могут уменьшаться при продолжении терапии или при постепенном повышении дозы. Не исключено, что эти побочные эффекты также играют роль в снижении массы тела при лечении агонистами ГПП-1. При использовании эксенатида в рутинной практике (вне рамок клинического исследования, в ком-

* Снижение комбинации общей смертности + инфаркта миокарда + инсульта на 16% при пограничной статистической значимости.

** Комбинация общей смертности + нефатального и безболезненного инфаркта миокарда + инсульта + ампутации нижних конечностей + острого коронарного синдрома + процедур коронарной реваскуляризации + реваскуляризации нижних конечностей, т.е. клинические проявления атеросклероза.

бинации с максимальными дозами метформина и ПСМ) частота гипогликемий составила 3,5%; за год от применения препарата отказались 27% пациентов, из них 87% — из-за неэффективности и/или побочных действий.

Отдаленная безопасность агонистов ГПП-1 неизвестна. На фоне их применения описаны случаи геморрагического панкреатита и панкреонекроза, и, хотя их каузальная связь с применением препаратов не была доказана, необходимо иметь настороженность в отношении развития панкреатита и определять уровни амилазы и липазы в крови при появлении клинических симптомов «острого живота». Кроме того, при назначении этих препаратов, включая лираглутид и находящийся на стадии разработки ликсисенатид, у животных отмечались изменения со стороны С-клеток щитовидной железы, включая гиперплазию, С-клеточные аденомы и карциномы щитовидной железы. Клиническое значение этих данных продолжает изучаться.

Агонисты ГПП-1 противопоказаны при тяжелых заболеваниях ЖКТ с гастропарезом (в том числе диабетическим); тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин); при СД 1, диабетическом кетоацидозе, беременности и лактации.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, или глиптины, также относятся к группе инкретиномиметиков. Фермент ДПП-4 ведет к быстрой деградации ГПП-1 в организме, следовательно, при подавлении его активности повышаются концентрации эндогенного ГПП-1, а также ГИП. Это, в свою очередь, ведет к снижению уровня глюкагона и как следствие увеличению секреции инсулина. По непонятным пока причинам ингибиторы ДПП-4 не влияют на массу тела, несмотря на повышение уровня ГПП-1; возможно, они уменьшают инсулинорезистентность.

В эту группу входят три пероральных препарата — ситаглиптин (Янувия), видаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза). Они не влияют на массу тела и практически не вызывают гипогликемии, если используются в виде монотерапии. Ингибиторы ДПП-4 противопоказаны при беременности и лактации; из-за отсутствия соответствующих данных не рекомендуется их

применение при тяжелой печеночной недостаточности, а видаглиптин — при тяжелой почечной недостаточности. Препараты этой группы не вызывают такого количества желудочно-кишечных побочных реакций, как агонисты ГПП-1; при лечении ситаглиптином описаны случаи тяжелого панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением препарата не доказана.

Отдаленная безопасность этих препаратов также недостаточно изучена. Фермент ДПП-4 присутствует во многих тканях и участвует в регуляции многочисленных биологических процессов, в частности иммунитета. Наиболее частыми побочными реакциями при их применении являются инфекции верхних дыхательных и мочевых путей и головная боль.

Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия. Эффективность любой монотерапии СД 2 ослабевает с увеличением длительности заболевания, поэтому многим больным для достижения индивидуальных целевых показателей гликемии понадобится комбинированная терапия. Для этого назначают средства с разными механизмами или точками приложения действия. Комбинировать между собой два ПСМ или ПСМ с глинидом, даже при наличии предполагаемых отличий в механизмах их рецепторного связывания, нецелесообразно. Для удобства приема выпускаются фиксированные комбинации ПСП, например, глибенкламид с метформином (Глибомет [2,5/400]*, Глюкованс [2,5/500; 5/500]), видаглиптин с метформином (Галвус Мет [50/500; 50/850; 50/1000]). Снижение HbA_{1c} при комбинированной терапии двумя препаратами обычно равняется примерно 1%, а максимальное — не превышает 1,7%. Дальнейшего улучшения компенсации углеводного обмена можно попробовать добиться с помощью комбинации из трех препаратов, однако экономическая эффективность тройной терапии сомнительна.

И н с у л и н о т е р а п и я. Если мероприятия по изменению образа жизни и комбинированная терапия максимальными дозами ПСП не позволяют достичь целей лечения по гликемии,

* В квадратных скобках указано содержание первого и второго активного вещества в одной таблетке.

больным СД 2 назначают инсулин. Кроме того, показаниями к назначению инсулина при СД 2 являются невозможность применения других сахароснижающих препаратов (противопоказания, непереносимость), диабетический кетоацидоз, оперативные вмешательства, острые интеркуррентные и обострения хронических заболеваний, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена (в этих ситуациях возможна временная инсулинотерапия). В повседневной практике не имеет никакого смысла оценивать остаточную секрецию инсулина по уровню С-пептида или инсулина в крови, чтобы на основании результатов решать, возможна ли пероральная сахароснижающая терапия.

При СД 2 возможна моно- или комбинированная инсулинотерапия с различными ПСП. Монотерапия инсулином снижает уровень HbA_{1c} на 1,5–3,5%. Единого мнения о том, какие схемы инсулинотерапии предпочтительны при СД 2, не существует. Выбор схемы инсулинотерапии — от более простой до более сложной — зависит от исходной степени декомпенсации, необходимой скорости снижения гликемии, ее целевого уровня, образа жизни, предпочтений и возможностей больного. Чаще всего инсулинотерапию начинают с однократной инъекции базального инсулина вечером; при необходимости увеличивают число инъекций и/или добавляют ИКД. Возможны следующие варианты.

1. *Введение только базального инсулина (ИПД)*. Это может быть 1 инъекция НПХ-инсулина, детемира или гларгина вечером (редко — утром) либо 2 инъекции НПХ-инсулина или детемира утром и вечером. Вечернее введение ИПД с патофизиологической точки зрения более обосновано, так как позволяет эффективнее подавить продукцию глюкозы печенью, которая усиливается в ранние утренние часы. Для подбора дозы можно пользоваться следующим алгоритмом*: начальная доза инсулина перед отходом ко сну равняется значению гликемии натощак: при ее уровне 10 ммоль/л доза ИПД составляет 10 ЕД, при гликемии 12 ммоль/л —

12 ЕД и т.д. Затем дозу ИПД корректируют также по гликемии натощак: если она превышает 6 или 8 ммоль/л три дня подряд, то дозу увеличивают на 2 или 4 ЕД соответственно.

Исследование FINFAT показало, что все четыре варианта сочетания базального инсулина (ИПД вечером + глибенкламид, ИПД + метформин, ИПД + глибенкламид + метформин и ИПД 2 раза в сутки без ПСП) улучшают компенсацию углеводного обмена, но наиболее эффективна комбинация инсулина с метформином.

2. *Введение базального инсулина и инсулина короткого действия (классическая традиционная инсулинотерапия*)*. Это могут быть либо 2 инъекции НПХ-инсулина или детемира в сочетании с ИКД перед завтраком и ужином («классическая» традиционная терапия), либо 2 инъекции комбинированного инсулина (готовые смеси ИКД + ИПД) перед завтраком и ужином. Если на такой схеме сохраняются высокие показатели гликемии натощак, целесообразно перенести вторую инъекцию ИПД на 22 ч. В этом случае вечером, естественно, приходится делать инъекции дважды: ИКД перед ужином, ИПД — на 2–3 ч позже (двухинъекционная схема становится трехинъекционной, но не становится интенсифицированной).

Выбор конкретных препаратов и их сочетание, а также последовательность назначения в утренней и вечерней инъекциях индивидуальны, консенсус по этому вопросу не достигнут. Если традиционная инсулинотерапия назначена больному СД 2 более молодого возраста, лучше вводить ИКД и ИПД не в виде комбинированного препарата, а отдельно, и обучить больного самостоятельно изменять их дозы в зависимости от ситуации и результатов определения гликемии. Только в этом случае заместительная инсулинотерапия будет соответствовать постоянно меняющейся потребности. Комбинированные препараты инсулина (чаще всего используются препараты с соотношением ИКД:ИПД = 30:70) удобны для пациентов старшего возраста, с более упорядоченным

* Данный подход доказал свою практичность и эффективность в исследовании FINFAT.

* См. также соответствующий раздел по традиционной инсулинотерапии при СД 1.

режимом дня и относительным постоянством в питании.

Базальный инсулин (2 инъекции инсулина средней продолжительности или 1 инъекция аналога длительного действия) можно сочетать и с введением ИКД не два, а один раз в сутки, перед одним (главным) приемом пищи, во время которого пациент потребляет максимальное количество ХЕ. В разные дни этот «главный» прием пищи может иметь место в разное время суток, соответственно меняется и время введения ИКД.

3. *Интенсифицированная инсулинотерапия* заключается в раздельном введении базального инсулина (2 инъекции инсулина средней продолжительности или 1 или 2 инъекции аналога длительного действия) и ИКД перед завтраком, обедом и ужином. Она проводится по тем же принципам и правилам, что при СД 1 (см. соответствующий раздел).

4. *Режим многократных инъекций перед едой.* Инсулин короткого действия вводится перед завтраком, обедом и ужином, без ИПД. Эффективность и практичность этого подхода была доказана немецкими диабетологами, он широко используется в Германии. Базальная потребность в инсулине покрывается в этом случае за счет собственной остаточной секреции, а экзогенный инсулин возмещает лишь алиментарную потребность в дозе около 2–3 ЕД ИКД на каждую ХЕ (это несколько выше дозировки при СД 1 из-за сниженной чувствительности к инсулину при СД 2). Преимущества этого подхода заключаются в более свободном режиме дня и приема пищи (как на интенсифицированной инсулинотерапии) и в снижении риска гипогликемий, который имеет место на более высоких дозах базального инсулина. При сохранении гипергликемии натошак добавляют вечернюю инъекцию ИПД, постепенно переходя к полной схеме интенсифицированной инсулинотерапии. В целом можно считать, что чем моложе пациент с СД 2 и чем ближе к нормальной его масса тела, тем более интенсифицированная инсулинотерапия ему требуется.

5. *Временная инсулинотерапия.* Обычно необходимость в назначении инсулина на некоторое время возникает в случае острой декомпен-

сации СД при интеркуррентных заболеваниях инфекционного и воспалительного характера, травмах, а также в периоперационном периоде. В этих случаях назначают ИКД в 3–4, реже в 5 инъекциях в сутки (дробное введение) или ИКД 3 раза днем и 1 инъекцию базального инсулина вечером, корректируя дозу в зависимости от гликемии и питания. Прием ПСП можно на время прервать, но в ряде случаев по психологическим причинам его продолжают (кроме периоперационного периода или пребывания в ОРИТ). По прошествии острого периода инсулин отменяют и переводят пациента на прежнюю схему ПСП (или диетотерапии). Иногда в первое время после перенесенного заболевания требуется несколько более высокая доза ПСП. У ряда больных устранение гипергликемии с помощью инсулина существенно улучшает чувствительность к инсулину и остаточную функцию β -клеток, так что через некоторое время (от нескольких недель до нескольких месяцев) можно попытаться отменить инсулин. Таким образом, у некоторых больных временная инсулинотерапия способна устранить «глюкозную токсичность», вызванную длительной декомпенсацией, и позволяет еще какое-то время принимать только ПСП.

Дозы инсулина при лечении больных СД 2. Так как большинство больных СД 2 имеют ожирение и инсулинорезистентность, можно предположить, что для достижения целевых уровней гликемии многим из них потребуются большие дозы инсулина. В двух крупных проспективных рандомизированных исследованиях (FINFAT и VACSDM) у больных СД 2, декомпенсированных на фоне приема ПСП, проводилось активное, но постепенное увеличение дозы инсулина до достижения целевых значений гликемии. Результаты этих и других исследований доказали, что такое индивидуальное титрование дозы инсулина позволяет поддерживать близкий к нормальному уровень гликемии в течение более 2 лет, без усиления риска тяжелых гипогликемий, значимой прибавки массы тела, нарастания артериальной гипертензии и дислипидемии. В конце исследования FINFAT был достигнут уровень HbA_{1c} 7%, а необходимые для этого уровня компенсации

суточные дозы инсулина варьировали от 8 до 168 ЕД. В исследовании VACSMD средняя суточная доза инсулина, потребовавшаяся для достижения HbA_{1c} до 6,9%, составила 133 ± 80 ЕД. Естественно, если больной СД 2 с ожирением целенаправленно снижает массу тела, то дозу инсулина также своевременно снижают.

Алгоритм медикаментозной терапии и выбор препаратов. Как уже обсуждалось, целью лечения СД является улучшение так называемых пациент-ориентированных исходов, или клинических конечных точек, — продолжительности жизни больных, частоты поздних осложнений СД и их исходов, а также повышение качества жизни. Положительная динамика промежуточных, или «мягких», критериев эффективности (гликемии, HbA_{1c} , липидов, масса тела и т.д.) не всегда трансформируется в реальную клиническую пользу для пациентов. Следовательно, принятие терапевтических решений для конкретного препарата в первую очередь основывается на наличии данных по клиническим конечным точкам. Во-вторых, безопасность лекарственного средства должна быть проверена и доказана многолетними клиническими исследованиями и опытом применения в повседневной практике у большого числа пациентов, в ходе чего может появиться новая информация о более редких, но серьезных и даже угрожающих жизни побочных эффектах. Наконец, третьим фактором при выборе препарата является стоимость. Более высокая стоимость препарата для лечения СД оправдана только в том случае, если он более эффективен по клиническим конечным точкам, или существенно лучше переносится и более безопасен, или значительно повышает качество жизни пациентов, или принципиально удобнее в применении. При этом каждое из заявленных преимуществ также должно быть доказано в прямых сравнительных исследованиях с более старыми, стандартными, хорошо изученными и/или менее дорогими лекарствами, а не просто теоретически вытекать из каких-либо свойств нового препарата. Более того, такие аргументы, как новизна препарата или новаторский механизм его действия не только не имеют значения при принятии терапевтических решений, но и,

напротив, диктуют необходимость еще более скрупулезного подхода к оценке безопасности. Это особенно важно в тех случаях, когда новый препарат имеет несколько потенциальных точек приложения действия или влияет на несколько систем гомеостаза. Примерами являются тиазолидиндионы, которые взаимодействуют с транскрипционным фактором PPAR- γ в ядре клетки и вследствие этого могут непредсказуемо повлиять не только на углеводный обмен: так, выраженная гепатотоксичность троглитазона выяснилась только после его регистрации, как и развитие остеопороза и переломов костей, о которых стало известно лишь через 8 лет после появления росиглитазона и пиоглитазона на фармацевтическом рынке.

В настоящее время возможность улучшения клинических исходов при СД 2 за счет строгого контроля гликемии доказана только для микроангиопатий. Так, в UKPDS терапия метформином, ПСМ и инсулином в отношении компенсации углеводного обмена превосходила диетотерапию, а интенсивный контроль гликемии с помощью метформина, глибенкламида или инсулина примерно на 25% уменьшал частоту диабетических микроангиопатий. Положительное влияние интенсивного контроля гликемии на нефропатию было показано и в исследовании ADVANCE, и в некоторых других. К сожалению, ни в одном из исследований интенсивный контроль гликемии не приводил к клинически значимому снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений, связанных с макроангиопатиями, т.е. клиническими проявлениями атеросклероза, а ведь именно они являются основной причиной смерти больных СД 2. Более того, в исследовании ACCORD отмечалось необъяснимое повышение смертности в группе с наилучшим HbA_{1c} ($< 6,5\%$); последний ретроспективный анализ показал, что, во всяком случае, это не было связано с гипогликемиями, как предполагалось ранее.

Следует подчеркнуть, что 10-летнее исследование UKPDS не подтвердило клинических атерогенных эффектов экзогенно вводимого инсулина, так как в группе, получавшей инсулин, сердечно-сосудистая смертность и частота других сердечно-сосудистых событий не увеличи-

чилась. Таким образом, клиническая проверка опровергла гипотезу о неблагоприятном действии гиперинсулинемии на развитие макроангиопатий, основанную на патофизиологии метаболического синдрома и противоречивых эпидемиологических данных. Впрочем, еще раньше исследование UGDP показало, что инсулинотерапия не сопровождалась ростом сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности.

Что касается сердечно-сосудистой безопасности ПСМ, то в проспективных рандомизированных исследованиях с оценкой клинических исходов UKPDS и ADVANCE она доказана для двух из них — глибенкламида и гликлазида соответственно. Важно помнить, что в UKPDS включались относительно молодые больные СД 2 практически без ИБС, а на момент включения в исследование ADVANCE серьезная сердечно-сосудистая патология также имела у небольшой части пациентов (инфаркт миокарда в анамнезе — у 12%, инсульт — у 9%, другие заболевания — у 12%). Вот почему и выводы, сделанные в двух этих исследованиях, можно распространять только на аналогичных больных.

Все остальные сахароснижающие средства (глиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидинионы, все инкретиномиметики) значительно меньше изучены в клинических исследованиях. Их влияние на диабетические микроангиопатии и сердечно-сосудистые исходы либо не изучалось, либо изучалось, но не подтвердилось. Их сахароснижающий эффект в лучшем случае такой же, как у ПСМ, метформина и инсулина, а иногда и менее выраженный (например, у глинидов, тиазолидинионов, акарбозы и, возможно, ситаглиптина). Более того, в силу непродолжительности проведенных исследований и недостаточно большого практического опыта использования отдаленная безопасность этих препаратов и риск, связанный с их длительным применением, неизвестны или вызывают определенные опасения, что обсуждалось выше. Иными словами, клиническая польза этих препаратов для больных в сравнении со «старыми» и хорошо изученными ПСП пока не доказана. Учитывая их высокую стоимость, к их применению в настоящее время необходимо подходить с разумной осторожностью.

У каждого препарата есть свои преимущества, которые отчасти нивелируются побочными эффектами, но наилучшее соотношение пользы и риска при низкой стоимости имеет именно метформин, который и является препаратом первой линии для лечения СД 2. Если у больного есть противопоказания к применению метформина или его непереносимость, то для начальной терапии можно назначать ПСМ или другой сахароснижающий препарат. При неэффективности монотерапии в максимально переносимой дозе переходят к комбинированной медикаментозной терапии, причем критерием для назначения второго и последующих препаратов является HbA_{1c} выше целевого уровня, установленного для конкретного пациента, через 3 мес. от начала лечения. При выраженной декомпенсации (глюкоза плазмы натощак $> 13,9$ ммоль/л, или в случайной точке $> 16,7$ ммоль/л, или $HbA_{1c} > 10\%$) лечение следует сразу начинать с инсулина, а по мере снижения гликемии может появиться возможность перевода на ПСП.

Препараты с менее обширной доказательной базой вряд ли должны использоваться для начальной терапии, но могут подключаться начиная со второго этапа. При этом больной должен быть всесторонне информирован о возможных пользе, риске или недостаточно изученной безопасности ряда сахароснижающих препаратов, и, принимая во внимание ряд клинических и экономических факторов, участвовать в принятии терапевтических решений вместе с врачом.

Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-е изд. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — Приложение. — 72 с.
- Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. — Берлин-Гейдельберг: Изд-во Шпрингер, 1995. — 364 с.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Старостина Е.Г. Современные технологии в лечении сахарного диабета 2 типа // В кн.: Сахарный диабет / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Универсум Паблшинг, 2003. — С. 151–178.
- Перелыгина А.А., Старостина Е.Г. Интенсифицированная инсулинотерапия в амбулаторных услови-

- ях // Проблемы эндокринологии. — 1989. — № 4. — С. 52–56.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 379–432.
- Старостина Е.Г.* Исследование чувствительности к инсулину и эффективности интенсифицированной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1-го типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 24 с.
- Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И.* Либерализованная диета при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы и собственные данные) // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 31–35.
- Старостина Е.Г., Древаль А.В.* Бигуаниды в лечении сахарного диабета. — М.: Медпрактика, 2000. — 104 с.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358 (24). — P. 2560–2572.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2009 // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 13–61.
- Bianchi C., Miccoli R., Daniele G. et al.* Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (2). — P. 342–348.
- Bolen S., Feldman L., Vassy J. et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 386–399.
- Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M. et al.* The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study // *Brit. Med. J.* — 2010. — Vol. 340. — b4909.
- Buysschaert M., Preumont V., Oriot P.R. et al.* for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice // *Diabetes Metab.* — 2010. — Vol. 36 (5). — P. 381–388.
- Chia C.W., Egan J.M.* Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (10). — P. 3703–3716.
- Cummins E., Royle P., Snaith A. et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* — 2010. — Vol. 14 (11). — P. 1–181.
- Evans J.M., Ogston S.A., Reimann F. et al.* No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — Vol. 10. — P. 350–352.
- Gale E.A.* A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group // *Diabet Med.* — 2000. — Vol. 17 (3). — P. 209–214.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (АДА) and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 55 (6). — P. 1577–1596.
- Kaiser T., Sawicki P.T. et al.* Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47 (3). — P. 575–580.
- Kassem S.A., Raz I.* Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity or mortality? No // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (2). — P. 337–341.
- Macconell L., Brown C., Gurney K., Han J.* Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* — 2012. — Vol. 5. — P. 29–41.
- David M., Nathan M.D.* Finding new treatments for diabetes — how many, how fast, how good? // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 437–444.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (12). — P. 1–11.
- Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. et al.* The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (6). — P. 1224–1229.
- Philippe J., Raccach D.* Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? // *Int. J. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 63 (2). — P. 321–332.
- Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K. et al.* Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3. Art No: CD006063. DOI: 10.1002/14651858.CD006063.pub2.

5.2.14. Обучение больных сахарным диабетом (М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов)

Исторические данные. Теоретические подходы к лечению СД 2 были разработаны еще до основных открытий в области патогенеза этого заболевания. В 1875 г. Bouchardat определил

три основных принципа лечения диабета, «развивающегося в возрасте старше 35 лет на фоне избыточного веса»:

- 1) обучение больного;
- 2) систематический мониторинг глюкозурии самим пациентом;
- 3) изменения в питании с целью уменьшить избыточную массу тела.

В 20-х годах прошлого столетия некоторые диabetологи использовали в своей практике обучение больных сахарным диабетом (Джослин в США, Рома в Португалии, Лоуренс в Великобритании), но потребовалось более 50 лет, чтобы обучение больных стало интегрирующей частью терапии диабета и получило повсеместное распространение. Предпосылкой к развитию системы обучения послужила неудовлетворенность врачей, больных, страховых компаний и органов здравоохранения неспособностью существующей системы диabetологической помощи остановить рост осложнений диабета, а также увеличение расходов на оказание помощи больным. Требовался принципиально новый подход, который позволил бы эффективно осуществлять управление этим сложным хроническим заболеванием путем вовлечения больного в активное участие в лечебном процессе. В то же время начали появляться первые публикации, доказывающие возможность с помощью обучения снизить процент тяжелых осложнений диабета.

В период с 1980 по 1990 г. было отмечено множество попыток создания структурированных обучающих программ и поиска стандартов в обучении больных, показавших различную степень успешности. При этом обученные больные часто продолжали делать ошибки в инсулинотерапии, не хотели следовать рекомендованной диете, не выполняли правил ухода за ногами. Основной ошибкой, как правило, являлась подмена обучения простым информированием без вовлечения в процесс самого пациента — того, кому эта информация дается. Основной целью обучения является не восполнение недостатка знаний, а прогрессивное изменение представлений больного о заболевании и его лечении, ведущее и к изменению

поведения, и к реальному умению управлять лечением диабета в активном союзе с врачом.

Работа И. Миллер, опубликованная в 1972 г., помогла сделать обучающий подход к диабету общепринятым. Центры, применявшие такой интегральный подход, получили впечатляющие результаты по клиническим, метаболическим, экономическим и психосоциальным параметрам у своих больных.

В 1993 г. параллельно с исследованием DCCT ряд европейских ученых проанализировали влияние компенсации диабета на развитие поздних осложнений на основании работ, выполненных в 1979–1989 гг. (Wang et al., 1993; Reichard et al., 1993). Проведенный анализ показал, что вместе с обучением больных основной задачей, определяющей эффективность метаболического контроля, была организация системы длительного наблюдения.

Развитие методов обучения в диabetологии послужило моделью для аналогичной работы в области других хронических заболеваний. За последние годы обучение при хронических неинфекционных заболеваниях и состояниях продвинулось далеко вперед. Разработаны и внедрены программы обучения больных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, ожирением, болезнью Паркинсона, ревматизмом, ларинго- и колостомами. Возникло новое направление — подготовка медицинских кадров для обучения больных с хроническими заболеваниями.

В Европе в 1979 г. была создана Исследовательская группа по обучению больных сахарным диабетом (Diabetes Education Study Group, DESG) при Европейской ассоциации по исследованию диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Она занимается методами управления диабетом, распространением обучающих программ, подготовкой медицинского персонала в области диабета, исследованием различных методов длительного наблюдения за больными сахарным диабетом. Создание данной группы сделало сахарный диабет моделью для разработки комбинированного биомедицинского, психологического и социального подхода к заболеванию. DESG

тесно сотрудничает с ВОЗ в области разработки обучающих программ и внедрения новых методов работы, в частности по подготовке медицинских специалистов (врачей, медсестер, диетологов). Обучение происходит в рамках 3–5-дневных интерактивных семинаров, проводимых по единой модели, разработанной в целях обеспечения единых стандартов лечения в различных странах.

В 1998 г. в докладе ВОЗ были сформулированы основные положения и дано понятие терапевтического обучения, которое является не просто информированием больных, а включает обучение самопомощи (умение управлять процессом лечения), психологическую поддержку и формирование мотивации на лечение.

Организационные вопросы обучения пациентов. В настоящее время самым прогрессивным подходом к решению проблем, связанных с лечением хронических неинфекционных заболеваний, является организация системы обучения пациентов. В отличие от лечения острого заболевания, которое может следовать некоему отработанному алгоритму, проводимому под управлением врача, при лечении хронического заболевания роль больного не может ограничиваться пассивным подчинением медицинским ситуациям. Он должен быть активным, ответственным участником терапевтического процесса.

В настоящее время в рамках реализации Федеральной программы «Сахарный диабет» ведется работа по внедрению в практическое здравоохранение методов интенсивного лечения и обучения больных, организации школ диабета в регионах, подготовке специалистов по проблемам обучения, разработке организационно-методологической литературы (учебных и информационных пособий для врачей и больных).

Организация работы школ обучения больных сахарным диабетом. Обучение больных может проводиться в стационаре или в амбулаторных условиях. Минимальный штат школы диабета должен состоять из специалиста, проводящего обучение, врача-эндокринолога (возможно совмещение функций) и медсестры.

Целесообразно привлекать к работе специалиста по диабетической стопе и психолога. Взаимодействие в коллективе школы строится по принципу единой команды, в центре деятельности которой находится пациент.

Работа по организации школы должна быть тщательно спланирована и предусматривает решение целого ряда организационных, материально-технических и методологических задач. В процессе развития школы выделяется несколько этапов:

- 1) подготовительный этап;
- 2) открытие школы и проведение первых циклов обучения;
- 3) накопление опыта и оценка эффективности работы;
- 4) совершенствование обучающих методик, внедрение новых программ;
- 5) подготовка специалистов по проблемам обучения.

Идея создания школы должна быть подчеркнута принятием соответствующего приказа или распоряжения по лечебному учреждению, управлению здравоохранением. Этим приказом или распоряжением должны быть зафиксированы сроки создания школы, выделено отдельное помещение для проведения обучения, определены ответственные за работу школы и предусмотрена система их подготовки, уточнены источники финансирования для приобретения оборудования и расходных материалов, утвержден план работы школы и порядок поступления больных на обучение.

Оптимальным помещением для проведения обучения является светлая и просторная непроходная комната (желательно не менее 35–40 м²), расположенная в тихой части здания. Конференц-залы больниц и рабочие кабинеты врачей, как правило, малопригодны для этих целей.

После издания соответствующего распоряжения должны быть решены вопросы материально-технического и организационного обеспечения работы школы, которые включают подготовку помещения, приобретение необходимого оборудования. Список обязательного оборудования включает:

- 1) доска маркерная (с набором маркеров);
- 2) глюкометр, тест-полоски для определения глюкозы крови, глюкозы мочи, ацетона мочи, тест-полоски для определения микроальбуминурии, ланцеты для взятия крови из пальца;
- 3) дневники самоконтроля, таблицы замены хлебных единиц;
- 4) набор плакатов и карточек для проведения занятий;
- 5) макеты и образцы продуктов питания;
- 6) весы напольные для взвешивания больных, ростомер;
- 7) весы для взвешивания продуктов (в интервале 10–100 г);
- 8) образцы инсулиновых препаратов;
- 9) аппарат для измерения артериального давления;
- 10) градуированный камертон для определения вибрационной чувствительности.
- 11) оверхед с набором пленок;
- 12) телевизор с видеоплеером (при наличии учебных видеофильмов).

До открытия школы решается вопрос об организации клиничко-лабораторного обследования больных и составляется соответствующий график. Комплекс обязательного минимального обследования включает:

- 1) общий анализ мочи с определением протеинурии;
- 2) биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, креатинин, при необходимости другие показатели);
- 3) определение уровня HbA_{1c};
- 4) консультацию окулистом с расширением зрачка и осмотром глазного дна (желательно во второй половине дня, чтобы временное ухудшение зрения не мешало занятиям);
- 5) ЭКГ;
- 6) осмотр ног с определением вибрационной чувствительности.

Необходимость других исследований и консультаций определяется врачом для каждого больного индивидуально в зависимости от наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Работа школы строится по цикловой системе с использованием группового метода обучения.

Оптимальное количество пациентов в группе — 6–8 человек, максимальное — 10 человек. При стационарной модели обучения при средней численности группы 7–8 человек и продолжительности цикла 7–10 дней в одной школе может быть обучено 250 больных в год. При амбулаторной модели обучения при средней численности в группе 6–7 человек и параллельном ведении 3 групп (1 занятие в неделю, продолжительность цикла 4 занятия) количество пациентов, обученных за год, может составлять 200–230 человек в год.

Основы методологии обучения. Особенность терапии сахарного диабета состоит в том, что пациенту приходится пожизненно самостоятельно проводить сложное лечение. Для этого он должен быть хорошо осведомлен обо всех аспектах собственного заболевания и уметь самостоятельно менять схему лечения в зависимости от конкретной ситуации.

Нужно всегда помнить, что когда врач или медсестра на занятии что-то говорит, больной не обязательно *услышит* сказанное. Если больной услышал, это не означает, что он наверняка *понял*. Если же больной понял, это не гарантирует того, что он автоматически *принял* сказанное и согласился с ним. Если же больной согласен с услышанным, то он не всегда соответственно меняет свое *поведение*. В случае же, если больной один раз правильно выполнит рекомендацию, это не означает, что он постоянно будет следовать ей в повседневной жизни.

Для достижения конечной цели программа обучения должна быть разделена на учебные единицы, а внутри них — на «учебные шаги», с четкой регламентацией объема и последовательности изложения, постановкой учебных целей для каждого «учебного шага». Такие шаги должны содержать необходимый набор педагогических приемов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков, включающих использование определенного наглядного материала (структурированные программы).

Учебные шаги в каждом занятии разделены на три компонента:

- 1) непосредственное содержание (информационная часть);

- 2) контрольные вопросы по ходу обсуждения определенной темы;
- 3) ответы больных.

Обучение больных диабетом может проводиться в разных формах и видах: в группе и индивидуально, на базе стационара или амбулаторно. У каждого из вариантов есть плюсы и минусы.

Групповое обучение имеет ряд преимуществ перед индивидуальным. Обучение и лечение в группе создает определенную атмосферу, помогающую больным воспринять болезнь в нужном свете, уменьшает чувство одиночества. Больные имеют возможность обменяться опытом, получить поддержку не только проводящего обучение, но и друг друга; наблюдать положительную динамику заболевания на примере других больных. Обучающей бригаде легче оценивать эффективность своей работы именно в группе. Однако групповое обучение не должно исключать индивидуальной работы с больными, особенно при СД 2, что связано с определением индивидуальных терапевтических целей и возрастными особенностями. Именно по этой причине группы больных СД 2 не должны быть большими (оптимально 5–7 человек).

Противопоказаниями для группового обучения являются:

- а) невозможность воспринимать учебный материал на доске и самостоятельно проводить самоконтроль ввиду существенного снижения остроты зрения;
- б) непредсказуемое изменение потребности в инсулине и необходимость специальной диеты с ограничением белка вследствие терминальной стадии хронической почечной недостаточности;
- в) выраженное обострение сопутствующих заболеваний, что делает обучение нецелесообразным на данный момент в связи с необходимостью решения других терапевтических проблем.

Индивидуальное обучение (желательно вместе с родственниками) является оптимальным для больных с выраженными осложнениями, так как возрастающая зависимость от окружающих в результате инвалидизации осложня-

ет проведение самоконтроля, приготовление пищи в соответствии с диетой, что ставит таких больных в особое положение.

Однако слишком узкие показания для включения больных в группу, например определенный интеллектуальный или образовательный уровень, предварительное тестирование для определения психологической совместимости, привели бы к чрезмерному дроблению больных на различные подгруппы и необоснованным затратам времени и средств.

Программа должна быть универсальной и ориентироваться на некий средний уровень, содержать необходимый минимум информации. При этом каждый больной должен иметь возможность получить дополнительные сведения, овладеть какими-либо навыками (например, использование глюкометра).

Кроме больных с выраженными осложнениями, индивидуальное обучение предпочтительно для детей, а также при первичном обучении взрослых с впервые выявленным диабетом и беременных.

Педагогические принципы обучения. Успех обучения определяется формированием у больного мотивации. Мотивация — это осознанное стремление больного обучаться и выполнять необходимые терапевтические действия. При формировании мотивации решающее влияние оказывает поведение обучающего во время занятия: как именно он вовлекает больных в тренировку навыков самоконтроля, в какой манере объясняет новое, как учитывает индивидуальные проблемы больных.

Не менее важна для обучения обратная связь — реагирование обучающего на вопросы и ответы больных. Пациент должен каждый раз понимать, является ли его ответ правильным, частично правильным или неверным. При этом реакция обучающего должна заключаться не в простой констатации («да» или «нет»), но и в объяснении, почему ответ верен или неверен. Также должны быть включены элементы похвалы или одобрения (положительная обратная связь), коррекция неправильных ответов (отрицательная обратная связь).

Во время занятий ведется постоянный не-прямой контроль за усвоением материала, до-

стижением цели обучения, проверяются практические навыки. Каждое занятие начинают с повторения предыдущего материала, который излагают сами больные, отвечая на вопросы обучающего.

Таким образом, педагогические принципы обучения строятся на доступном изложении, активном участии больного в тренировке и повторении узнанного и создании открытой доверительной атмосферы занятия, в которой больной не ощущает себя недостаточно умным или слишком медлительным. Все рекомендации даются не в форме жесткого ограничения привычек и образа жизни больного, а в виде поиска путей к максимально большей независимости от заболевания при поддержании хорошего качества лечения. Вот почему обучение более всего эффективно при проведении его врачом, медицинской сестрой и т.д.

Аудиовизуальные средства обучения (аудио- и видеокассеты, компьютерные программы и т.д.) служат лишь для дополнения к обучению специалистом и применяются для контроля полученных знаний (но не навыков). Используемые сами по себе, в качестве основного средства обучения они абсолютно не способны выполнить его главную задачу — формирование новых мотиваций и изменение поведения.

Направленность программы обучения должна быть строго практической и отвечать принципу разумной достаточности. Не следует углубляться в детали биохимии, патогенеза диабета, медицинскую терминологию. Их затрагивают лишь в той мере, в какой они непосредственно связаны с лечением. Информационная перегруженность программы выключает внимание больных и формирует негативное отношение к обучению. Поэтому очень важно точное планирование, соблюдение и, при необходимости, корректировка педагогической методики.

Цель обучения больных диабетом — не просто передача суммы знаний, а формирование мотивации и новых психологических установок, с тем чтобы пациенты смогли взять на себя часть ответственности за лечение своего заболевания, т.е. изменение их поведения в отношении диабета.

Таким образом, обучение больных с хроническими заболеваниями, в отличие от обычных санитарно-просветительных мероприятий, следует рассматривать как научно обоснованную форму бихевиоральной (влияющей на поведение) терапии.

Занятие с больными должно иметь форму беседы, что принципиально отличает его от фронтального (вертикального) преподавания, т.е. слушания лекций. Чтобы вовлечь пациентов в активную работу на занятии, обучающий персонал должен найти к каждому из них свой подход.

Психологические факторы обучения.

В процессе обучения необходимо учитывать целый ряд психологических и социальных факторов, которые существенно влияют на результаты лечения и обучения. Каждый из этих факторов может оказаться невидимым барьером, тормозящим или вовсе блокирующим наши «сообщения» больному.

Представления больного о заболевании очень сильно влияют на восприятие рекомендаций врача. Пациент не будет выполнять рекомендации, если он не уверен, что диабет действительно опасен своими осложнениями. Личный опыт больного (например, гипогликемия) для него более реален, чем поздние осложнения диабета, о которых он имеет слабое представление. Такую позицию можно изменить, приводя факты об отдаленных осложнениях диабета, подкрепленные данными серьезных клинических исследований (DCCT, UKPDS).

Любое человеческое поведение обуславливается сложными механизмами, которые изучает психология. Одним из важнейших понятий в этой области является мотивация. Любой из аспектов поведения больного обусловлен сложнейшими внутренними механизмами, результатом которых является мотивация. Врач, давая рекомендации, стремится сформировать или поддержать у пациента мотивацию на правильное действие в отношении заболевания.

Модель веры в здоровье определяет склонность человека предпринимать превентивные меры в отношении своего здоровья (болезни). Чтобы больной принял решение «сам себя лечить» (как это имеет место в случае сахарного

диабета и ряда других хронических заболеваний) и был в этом достаточно настойчив, он должен:

- 1) быть уверен, что болен;
- 2) понимать, что заболевание и его последствия могут быть серьезны;
- 3) осознавать, что следование лечению будет полезным;
- 4) верить, что польза от лечения перевесит побочные явления, а также возможный психологический, социальный и финансовый ущерб от этого лечения.

Модель веры в здоровье соотносится со многими другими понятиями. Одно из них — *степень принятия заболевания*.

Выделяют пять основных стадий принятия заболевания.

1. *Отрицание*. Больной в результате шока отвергает саму возможность наличия у него заболевания.
2. *Бунт*. Позиция больного: «За что? Кто-то должен за это ответить!».
3. *Торговля*. Появляется первое осознание нового состояния — болезни. Больной соглашается на лечение, однако нередко оспаривает назначения врача.
4. *Самоанализ*. На этой стадии больной осознает свое заболевание и задается вопросом: «Смогу ли я с этим справиться?»
5. *Принятие*. Завершающая стадия, на которой больной осознает, что и с имеющимся у него заболеванием он сможет жить нормальной жизнью.

Существует мнение, что перечисленные психологические реакции далеко не всегда относятся к начальному периоду болезни, а могут наблюдаться и через много лет после его появления, и что стадия полного принятия заболевания у многих больных так и не наступает.

Важным моментом для объяснения связанного с диабетом поведения больного является *«персональная модель»* диабета — представления о причинах, симптомах, течении и последствиях заболевания. Эти представления различаются у разных больных и зависят от уровня культуры и образования, персональной системы ценностей, предполагаемых влияний на состояние здоровья, информированности, соб-

ственного опыта и т.д. Персональная модель заболевания влияет, в частности, на выбор врача и методов лечения: ненаучные представления о болезни приведут пациента к представителям «альтернативной» медицины.

Большое внимание уделяется феномену *«локуса контроля»* — представлению человека о том, в какой степени его жизнь находится под его собственным контролем. В случае хронического заболевания это означает следующую постановку вопроса: кто управляет заболеванием, кто виноват в его неблагоприятных исходах, кто несет ответственность за лечебный процесс и его эффективность. Лица с внешним (экстернальным) локусом контроля отвечают, что это кто-то другой, но только не он сам: врач, система здравоохранения в целом, мистические силы и т.п. Пациенты, чей локус контроля называют внутренним (интернальным), принимают ответственность за состояние своего здоровья и лечение заболевания на себя. Сами по себе ни тот ни другой варианты не являются абсолютно плохим или абсолютно хорошим. Скорее, они требуют от врача различной тактики по отношению к разным типам пациентов.

Эффективность обучения. Как и всякое терапевтическое воздействие, применение программ лечения и обучения при сахарном диабете требует проспективной оценки своей эффективности. Клинико-лабораторные и медико-социальные показатели оценивают до и после окончания обучения по следующим группам:

- клинические параметры (возраст, масса тела, АД и т.п.);
- метаболические параметры (HbA_{1c} , гликемия, глюкозурия, ацетонурия, липидный спектр и т.п.);
- частота острых осложнений диабета (диабетический кетоацидоз, тяжелые гипогликемии);
- медико-социальные параметры (число дней временной нетрудоспособности, число и продолжительность госпитализации);
- уровень знаний о диабете (сумма баллов при заполнении стандартных опросников);
- поведение, связанное с диабетом (наличие дневника самоконтроля, проведение само-

контроля, наличие при себе легкоусвояемых углеводов и т.п.);

- экономическая эффективность (анализ прямых и косвенных затрат и сэкономленных средств);
- частота и тяжесть хронических осложнений диабета (оценивается в проспективных популяционных исследованиях большой продолжительности).

Важнейшим эффектом обучения является снижение уровня HbA_{1c} , что говорит об улучшении метаболического контроля и уменьшении риска развития осложнений сахарного диабета. Так, в исследовании D. Koenig (2003) с участием 1369 пациентов на инсулинотерапии через 6 мес. после обучения уровень HbA_{1c} снизился на 0,82% в группе больных СД 1 и на 0,48% в группе больных СД 2. Метаанализ (Norris S., 2002) 37 рандомизированных контролируемых исследований показал снижение уровня HbA_{1c} на 0,76% у больных СД 2 после проведенного обучения. В исследовании H. Sone (2002), включавшем 2205 больных СД 2, было показано, что различия в уровнях HbA_{1c} между основной и контрольной группами пациентов сохраняются и через 3 года после проведенного обучения.

В исследовании T. Tankova (2004) у 3019 пациентов, получавших инсулинотерапию, было показано не только улучшение гликемического контроля, но и повышение качества жизни пациентов, оцененного через 1 и 2 года после проведенного обучения.

Программы обучения пациентов

Организация обучения больных СД 1

Содержание программы обучения больных сахарным диабетом 1-го типа. Программа была адаптирована и внедрена в соответствии с рекомендациями ВОЗ и опытом сотрудничающих центров ВОЗ в Германии (проф. М. Бергер) и Швейцарии (проф. Ж.-Ф. Ассаль) сотрудниками ЭНЦ РАМН (проф. М.Б. Анциферов, проф. Е.Г. Старостина, д-р мед. наук Г.Р. Галстян) с использованием принципов структуризации обучения.

Программа предусматривает 5-дневный цикл обучения (общая продолжительность занятий 23–25 ч).

Обучение может проводиться амбулаторно или в стационаре. Наиболее эффективна групповая форма обучения. Оптимальная численность группы — 8–10 человек. Специального подбора больных в группы по образовательному уровню, возрасту или другим признакам не производится. Индивидуальное обучение может проводиться у детей, взрослых пациентов с впервые выявленным СД 1 (первичное обучение) и беременных с сахарным диабетом.

Темы занятий и их последовательность: исходная оценка уровня знаний о диабете, что такое диабет, самоконтроль обмена веществ, питание, инсулин, гипогликемия, алкоголь, правила уменьшения дозы инсулина, поздние осложнения диабета (включая правила ухода за ногами), физическая нагрузка, избыточная масса тела, сахарозаменители, ужин в ресторане, правила увеличения дозы инсулина, сопутствующие заболевания, появление ацетона, беременность, решение ситуационных задач, повторная оценка уровня знаний о диабете.

При проведении обучения по структурированной программе используются карточки (разного цвета, в зависимости от темы занятия), содержащие информацию по каждому «учебному шагу» в нужной последовательности согласно плану занятия, включая вопросы, которые необходимо задать пациентам в процессе проведения занятия. Кроме того, по теме каждого занятия разработан набор стандартных плакатов, содержащих необходимую для пациента информацию в простой и наглядной форме.

На первом занятии проводится тестовый контроль исходных знаний, а на последнем — заключительный тестовый контроль с использованием стандартного опросника. Исходный тестовый контроль позволяет оценить общий уровень знаний пациентов по проблеме сахарного диабета, так и выявить их дефицит по конкретным разделам программы. Это позволяет гибко моделировать учебный процесс, расставляя акценты на определенных темах. Заключительный тестовый контроль позволяет оценить степень усвоения материала как в целом, так и по различным разделам.

Самоконтроль обмена веществ у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. При проведе-

нии самоконтроля больным СД 1 используется определение уровня глюкозы крови экспресс-методом с помощью глюкометра или визуальных тест-полосок. Метод контроля СД 1 по уровню глюкозурии в настоящее время не рекомендуется, так как отсутствие глюкозы в моче не всегда говорит о нормогликемии.

Уровень глюкозы в крови измеряют для оценки действия предшествующей инъекции инсулина и расчета следующей дозы. Пациентам рекомендуется проводить самостоятельное исследование гликемии 3–4 раза в сутки (утром натощак, днем перед обедом, перед ужином и перед сном).

Для взятия крови пациентам рекомендуется пользоваться специальными устройствами для прокола пальца, которые чаще всего прилагаются к глюкометру. Перед проколом пальца необходимо вымыть руки и насухо вытереть их. Обрабатывать кожу спиртом при домашнем контроле не рекомендуется. Прокол следует делать на боковой поверхности концевой фаланги пальца, а не в подушечку (проколы в подушечку пальца более болезненны, а ранки дольше заживают).

Ацетон в моче следует определять при высоком уровне глюкозы крови (несколько определений подряд выше 14–15 ммоль/л), сопутствующих заболеваниях, особенно с повышении

температуры тела, при тошноте и рвоте. Это позволяет вовремя выявить декомпенсацию сахарного диабета и предотвратить диабетический кетоацидоз/кому.

Пациентам необходимо вести дневник, в который постоянно заносить основные мониторируемые показатели (уровень глюкозы и HbA_{1c} , количество ХЕ на прием пищи, масса тела, АД). Дневник самоконтроля служит основой для самостоятельного лечения и его последующего обсуждения с врачом.

Кроме самоконтроля гликемии, пациент должен контролировать массу тела, HbA_{1c} , биохимический анализ крови, ацетон мочи (при наличии показаний), белок мочи, АД. Также необходимы консультации специалистов (офтальмолог, специалист по диабетической стопе).

Частота контроля клинических и метаболических показателей:

- 1) HbA_{1c} — 1 раз в 3–4 мес.;
- 2) уровень липидов крови — 1 раз в год при нормальных показателях;
- 3) микроальбуминурия — 1 раз в год при нормальных показателях;
- 4) осмотр глазного дна — ежегодно после 5 лет заболевания;
- 5) осмотр стоп — на каждом приеме у врача;
- 6) оценка различных видов чувствительности стоп — 1 раз в год после 5 лет заболевания;

Дневник больного сахарным диабетом 1-го типа

Ф.И.О. _____

Дата	Инсулин					Хлебные единицы			Сахар крови				Примечания
	утро		обед		вечер	завтрак	обед	ужин	завтрак	обед	ужин	на ночь	
	ИКД	ИПД	ИКД	ИКД	ИПД								
Пон.													
Вт.													
Ср.													
Чт.													
Пт.													
Сб.													
Воск.													

HbA_{1c} _____% (норма _____%).

Масса тела _____ кг.

Дата _____.

7) оценка состояния кровотока по магистральным артериям нижних конечностей — 1 раз в год через 10–15 лет от начала заболевания.

Гибкий режим питания (либерализованная диета). При СД 1, патогенез которого связан с дефицитом или отсутствием выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, основным методом лечения служит заместительная инсулинотерапия. Диетические рекомендации таким пациентам должны соответствовать режиму проводимой инсулинотерапии.

Нецелесообразно рекомендовать взрослому больному сахарным диабетом 1-го типа потреблять ежедневно строго определенное, одинаковое количество калорий, так как коэффициент вариации между потреблением и расходом энергии у здоровых лиц может составлять 16%, тем более что регуляция аппетита у этих пациентов не отличается от здоровых лиц.

Считается, что каждые 10–12 г углеводов при приеме внутрь повышают уровень глюкозы крови на 1,7 ммоль/л. У пациентов с нормальной массой тела наблюдается близкая к линейной кривая зависимости подъема гликемии от количества принятых углеводов. Изучение гликемического ответа после приема различных пищевых продуктов привело к необходимости их дифференцирования по гликемическому индексу. Потребность в инсулине после приема пищи зависит от величины гликемического индекса, который связан не только с видом и количеством углеводов, но и с кулинарной обработкой пищи (целостность или измельчение продукта), а также с содержанием в ней клетчатки.

Гликемический индекс некоторых продуктов:

- 90–110% — солодовый сахар (мальтоза), картофельное пюре, мед, «воздушный» рис, кукурузные хлопья, кока- и пепси-кола;
- 70–90% — белый и серый хлеб, хрустящие хлебцы, сухое печенье (крекеры), рис, крахмал, пшеничная мука, бисквит, песочное тесто, пиво;
- 50–70% — овсяные хлопья, бананы, кукуруза, вареный картофель, сахар, хлеб с отрубями, ржаной хлеб, фруктовые соки без сахара;

- 30–50% — молоко, кефир, йогурт, фрукты, макаронные изделия, бобовые, мороженое;
- менее 30% — фруктоза, чечевица, соевые бобы, орехи.

Для того чтобы питаться разнообразно, нужно научиться заменять одни блюда, содержащие углеводы, на другие таким образом, чтобы уровень глюкозы крови при этом колебался незначительно.

Такую замену можно производить с помощью системы хлебных единиц (табл. 5.47). Одна хлебная единица равна количеству продукта, содержащего 10–12 г углеводов. Удобство системы хлебных единиц заключается в том, что пациенту не нужно взвешивать продукты, чтобы узнать количество углеводов с точностью до 1 г, а достаточно оценить их количество визуально с помощью удобных для восприятия единиц измерения (кусоч, стакан, штука, ложка и т.д.).

Около 100 мл сока (без добавления сахара, 100% натуральный сок) содержат примерно 10 г углеводов (1 ХЕ).

Такие продукты, как блины, оладьи, пирожки, сырники, пельмени, вареники, котлеты, также содержат ХЕ, но их количество зависит от размера и рецепта приготовления.

Общее количество углеводов, съедаемых за сутки, должно покрывать 50–60% энергетических затрат организма и связано в основном с образом жизни и уровнем физических нагрузок. Если образ жизни пациентов подразумевает только легкие физические нагрузки, то примерное количество ХЕ может составлять:

- для женщин — 12–16 в день, соответственно 3–5 ХЕ на основной прием пищи (завтрак, обед, ужин) и 1–2 ХЕ на перекусы.
- для мужчин — 15–18 в день, соответственно 4–5 ХЕ на основной прием пищи (завтрак, обед, ужин) и 1–2 на перекусы.

Существует общая рекомендация съедать не более 6–7 ХЕ за 1 прием пищи.

При СД 1 у пациентов чаще всего отсутствуют расстройства пищевого поведения и избыток массы тела. При этом нет необходимости постоянно съедать одно и то же количество ХЕ на определенный прием пищи.

Таблица 5.47

Таблица хлебных единиц (ХЕ)

Продукт	Единица измерения	1 ХЕ =
<i>Молоко и жидкие молочные продукты</i>		
Молоко	1 стакан	200 мл
Кефир	1 стакан	200 мл
Сливки	1 стакан	200 мл
<i>Хлеб и хлебобулочные изделия</i>		
Белый хлеб	1 кусок	20 г
Черный хлеб		25 г
Крекеры (сухое печенье)		15 г
Сухари		15 г
Панировочные сухари	1 ст. ложка	15 г
Макаронные изделия (вермишель, лапша, рожки, макароны)*	1–2 ст. ложки в зависимости от формы изделия	15 г
<i>Крупы, мука</i>		
Гречневая**	1 ст. ложка	15 г
Кукуруза	1/2 початка	100 г
Кукурузные хлопья	2 ст. ложки	15 г
Манная**	1 ст. ложка	15 г
Мука (любая)	1 ст. ложка	15 г
Овсяная**	1 ст. ложка	15 г
Овсяные хлопья**	1 ст. ложка	15 г
Перловая**	1 ст. ложка	15 г
Пшено**	1 ст. ложка	15 г
Рис**	1 ст. ложка	15 г
<i>Картофель</i>		
1 штука величиной с крупное куриное яйцо		65 г
Картофельное пюре	2 ст. ложки	75 г
Жареный картофель	2 ст. ложки	35 г
Сухой картофель (чипсы)		25 г
<i>Фрукты и ягоды*** (с косточками и кожурой)</i>		
Абрикосы	2–3 штуки	110 г
Айва	1 штука, крупная	140 г
Ананас	1 кусок (поперечный срез)	140 г
Арбуз	1 кусок	270 г
Апельсин	1 штука, средний	150 г
Банан	1/2 штуки, среднего	70 г

Продукт	Единица измерения	1 ХЕ =
Брусника	7 ст. ложек	140 г
Виноград	12 штук	70 г
Вишня	15 штук	90 г
Гранат	1 штука, большой	107 г
Грейпфрут	1/2 штуки, крупного	170 г
Груша	1 штука, средняя	90 г
Дыня	1 кусок	100 г
Ежевика	8 ст. ложек	140 г
Инжир	1 штука	80 г
Киви	1 штука, крупная	110 г
Клубника	10 штук, средних	160 г
Крыжовник	6 ст. ложек	120 г
Малина	8 ст. ложек	150 г
Манго	1 штука, небольшое	110 г
Мандарины	2–3 штуки, средних	150 г
Персик	1 штука, крупный	120 г
Сливы	4 штуки, средние	90 г
Смородина	7 ст. ложек	140 г
Хурма	1 штука, средняя	70 г
Черника	7 ст. ложек	140 г
Яблоко	1 штука, среднее	90 г
<i>Другие продукты</i>		
Квас	1 стакан	250 мл
Пиво	1 стакан	250 мл
Мороженое	1 шт.	50–65 г
Сахар-песок	1 ст. ложка	10 г
Сахар кусковой	2 куса	10 г

* Имеется в виду не сваренные макаронные изделия. В вареном виде 1 ХЕ содержится в 2–4 ст. ложках продукта (50 г) в зависимости от формы изделия.

** Имеется в виду 1 ст. ложка сырой крупы, в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2 ст. ложках продукта (50 г).

*** 6–8 ложек ягод, таких как малина, смородина и т.д., в среднем соответствуют 1 чайной чашке (150 мл) этих ягод.

Уровень глюкозы крови у данных пациентов зависит в основном от точного расчета дозировки инсулина и его своевременного введения. Зная сколько ХЕ человек собирается съесть за прием пищи и измерив сахар крови до еды, можно рассчитать и ввести соответствующую дозу инсулина, а затем проверить сахар после еды. Проводя регулярный самоконтроль гликемии, пациент может приблизительно оценить свою потребность в инсулине на 1 ХЕ, причем эта величина может варьировать в зависимости от времени суток.

Таким образом, основными принципами гибкой («либерализованной») диеты и более свободного режима питания, входящими в программу обучения больных сахарным диабетом 1-го типа, являются следующие.

1. Эукалорийное, смешанное питание, поддерживающее массу тела, близкую к нормальной, достаточно богатое углеводами (55–60% от общего калоража пищи) и растительными волокнами.
2. Примерная оценка количества углеводов, влияющих на уровень глюкозы крови, по системе хлебных единиц, дифференцирование углеводсодержащих продуктов в зависимости от гликемического индекса, а также распределение их на приемы в зависимости от вида терапии.
3. Ограничение жиров — только для больных СД 1, имеющих избыточную массу тела, для уменьшения общего калоража. Для пациентов с нормальной массой тела и нормолипидемией приемлемы общие рекомендации

здорового питания, как для людей без диабета.

В конечном итоге принципы питания больных СД 1 можно свести к одному правилу: согласовывать количество и время приема углеводсодержащих продуктов, повышающих уровень глюкозы крови, с заместительной инсулинотерапией.

Интенсифицированная инсулинотерапия.

Под интенсифицированной инсулинотерапией подразумевается режим многократных инъекций инсулина, имитирующий физиологическую секрецию инсулина β -клетками. В физиологических условиях непрерывная базальная (фоновая) секреция инсулина составляет около 1 ЕД/ч. На прием пищи требуется добавочная (стимулированная секреция), составляющая около 1–2 ЕД инсулина на каждые 10 г съеденных углеводов. Пациент имитирует сложную кинетику секреции инсулина путем поддержания постоянной базальной инсулинемии инъекциями продленного инсулина и имитацией прандиальной секреции с помощью введения инсулина короткого действия или аналогов инсулина ультракороткого действия перед основными приемами пищи.

Как правило, пациенты делают инъекции инсулина короткого действия перед едой трижды в сутки, иногда и чаще (рис. 5.19). Базальная потребность в инсулине покрывается одной-двумя (в редких случаях тремя) инъекциями инсулина продленного действия. При введении инсулина короткого действия перед едой больные обучаются заранее выбирать его

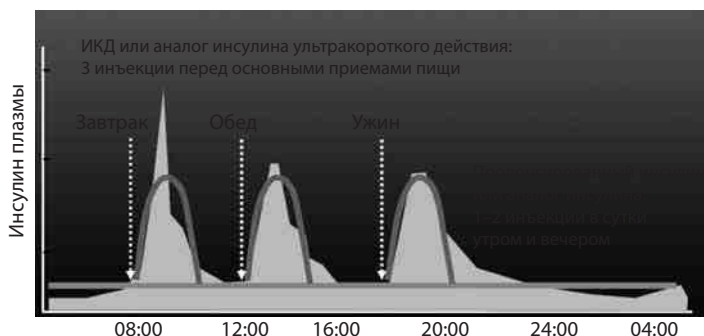


Рис. 5.19. Режим интенсифицированной инсулинотерапии

необходимую дозировку в зависимости от запланированного на этот прием пищи количества углеводов (которое они могут произвольно менять) и величины уровня глюкозы крови в данный момент.

Интенсифицированная инсулинотерапия не может рассматриваться отдельно от других компонентов лечения — самоконтроля гликемии, либерализованной диеты, учета физической активности. В противном случае достигнутый лечебный эффект будет минимальным.

Гипогликемия. Истинной гипогликемией считается снижение уровня глюкозы ниже нижнего предела нормы (менее 3,3 ммоль/л).

Основными причинами гипогликемии являются:

- 1) избыточное количество инсулина (техническая ошибка с набором дозы, несоответствие концентрации, введение инсулина дважды, инъекция в другую область тела, из которой инсулин всасывается лучше);
- 2) недостаточное количество хлебных единиц (ошибка в подсчете ХЕ, большой интервал между инъекцией и едой);
- 3) физическая нагрузка (большая по сравнению с обычной физическая активность);
- 4) прием алкоголя;
- 5) при отсутствии всех вышеперечисленных — некая «внутренняя» причина, т.е. изменение потребности организма в инсулине при тех же внешних факторах.

Типичные признаки гипогликемии: внезапная слабость, потливость, головокружение, дрожь, двоение и потемнение в глазах, чувство голода, бледность кожи, неадекватное поведение, потеря сознания.

При возникновении даже легких признаков гипогликемии необходимо сразу принять легкоусвояемые углеводы в количестве 1–2 ХЕ (например, 2–4 куска сахара), лучше в жидком виде (сладкий чай, сок, лимонад). Пациенты в обязательном порядке должны всегда носить с собой несколько кусочков сахара. При хорошей компенсации диабета 1–2 легких эпизода гипогликемии в неделю считается нормальным явлением.

В случае гипогликемической комы (потери сознания) необходимо положить больного на

бок, освободить дыхательные пути (вынуть зубные протезы, удалить остатки пищи изо рта) и ввести глюкагон. Глюкагон является гормоном поджелудочной железы и способствует повышению уровня глюкозы крови. Если в течение 10 мин после инъекции пациент не приходит в сознание или глюкагон отсутствует, то необходимо вызвать врача.

После купирования гипогликемии пациент должен выяснить возможную причину, приведшую к ней.

Физическая нагрузка. Физическая нагрузка может быть одной из причин гипогликемии, так как в это время у больного диабетом не происходит, как у здорового человека, автоматического снижения уровня инсулина в крови из-за продолжающегося всасывания его из-под кожи.

При кратковременной физической нагрузке, когда нет возможности заранее снизить дозу инсулина, нужно принять перед началом нагрузки 1–2 ХЕ в виде продуктов, содержащих медленноусвояемые углеводы. В некоторых случаях при интенсивной спортивной нагрузке появляется необходимость использовать легкоусвояемые углеводы в жидком виде.

Длительная физическая нагрузка должна быть заранее запланирована, для того чтобы вовремя снизить дозу инсулина. Если больной продолжает употреблять прежнее количество углеводов, снижение суммарной суточной дозы инсулина может составить 20–50%.

Большинство видов спорта не противопоказаны больным сахарным диабетом. Не рекомендуются виды спорта, которые могут быть опасны в случае гипогликемии (прыжки с парашютом, альпинизм, подводное плавание). Если имеются осложнения со стороны глаз, ног или отмечаются повышенные цифры артериального давления, то больному необходимо посоветоваться с врачом о возможности занятий спортом и выбрать подходящий вид физических упражнений.

Сахарный диабет и беременность. Женщины, больные диабетом, должны пройти программу обучения до беременности. В программе обучения должно быть занятие, посвященное вопросам диабета и беременности. Оптимальным является поэтапное обучение, включающее:

- обучение женщин, планирующих беременность;
- обучение беременных женщин;
- повторные циклы обучения во время беременности.

Программа обучения должна дать женщинам информацию по следующим основным вопросам.

- Сахарный диабет и беременность могут сочетаться в различных клинических ситуациях:
- 1) беременность при СД 1, развитие которого предшествовало беременности;
 - 2) беременность при СД 2, развитие которого предшествовало беременности;
 - 3) гестационный сахарный диабет, т.е. нарушение толерантности к глюкозе, или сахарный диабет, впервые выявленный во время беременности.

Все женщины детородного возраста с сахарным диабетом должны быть информированы о риске, сопряженном с беременностью, который заключается в:

- 1) более частых выкидышах при плохой компенсации углеводного обмена;
- 2) более частом возникновении инфекций мочевыводящих путей, способных осложняться острым пиелонефритом;
- 3) возрастании потребности в инсулине;
- 4) развитии морфологических изменений плаценты при плохой компенсации СД;
- 5) более частом развитии гидрамниона.

Для снижения риска осложнений беременности у женщин с СД должна тщательно планироваться. У женщин, получающих лечение пероральными сахароснижающими препаратами, использование методов контрацепции абсолютно необходимо в связи с требованием своевременной отмены этих препаратов и перевода на инсулинотерапию.

Хроническая гипергликемия в течение первых 12 нед. беременности обуславливает повышенный риск врожденных пороков развития, а начиная с 12-й недели может являться причиной макросомии плода и синдрома дыхательных расстройств. Гипергликемия незадолго до родов может быть причиной развития длительных гипогликемических состояний сразу после рождения ребенка.

Ведение сахарного диабета при беременности требует четкого определения целей:

- 1) достижение нормогликемии;
- 2) предотвращение развития осложнений;
- 3) стабилизация имеющихся осложнений;
- 4) сохранение беременности до срока родоразрешения;
- 5) предотвращение акушерских осложнений:
 - преэклампсии;
 - многоводия;
 - инфекции мочевыводящих путей.

Успешное достижение поставленных целей крайне затруднительно без командного подхода. В команду специалистов по ведению беременных, больных сахарным диабетом, входят: эндокринолог-диабетолог, акушер, неонатолог, специалист по обучению, диетолог, офтальмолог.

Регулярное терапевтическое обследование женщин с диабетом во время беременности включает:

- контроль артериального давления — регулярно (не менее 1 раза в 2 нед.);
- измерение массы тела — каждые 10–14 дней;
- исследование протеинурии — каждые 2 нед.;
- исследование бактериурии — каждые 2 нед.;
- физикальный осмотр — каждые 2–3 нед.;
- осмотр глазного дна — 1 раз в 3 мес.

Эффективность программы лечения и обучения больных СД 1. Эффективность структурированной программы лечения и обучения больных СД 1 была оценена в ходе проспективного контролируемого исследования 120 пациентов, которые находились под наблюдением в течение двух лет после обучения. В контрольную группу вошли 60 необученных больных, сопоставимых по основным параметрам. Исходная компенсация СД в обеих группах была неудовлетворительной (HbA_{1c} 12,6% в основной и 12,2% в контрольной группе). В основной группе HbA_{1c} достоверно снизился уже через 4 мес. и продолжал снижаться в течение двух лет наблюдения (9,9% через 4 мес. и 9,3% через 24 мес.). В контрольной группе декомпенсация сохранялась (HbA_{1c} 12,4%).

В обеих группах до обучения была зарегистрирована высокая частота диабетического кетоацидоза (0,2 случая в основной и 0,27 в контрольной группе в год). После обучения диабетический кетоацидоз практически не встречался (0,008 случая/больного/год в первый год после обучения и ни одного случая на 2-м году наблюдения). Частота тяжелых гипогликемий до и после обучения статистически значимо не изменилась. Таким образом, было показано, что при адекватном обучении пациентов и применении самоконтроля гликемии приближение к нормальному уровню гликемии не сопровождается увеличением частоты тяжелых гипогликемий вне зависимости от режима инсулинотерапии. Использование программы обучения позволило сократить продолжительность временной нетрудоспособности и потребность в стационарном лечении в 7–10 раз.

Организация обучения больных СД 2. При СД 2 важно, чтобы больной во время обучения не отрывался от привычной жизни, пробуя сразу же внести изменения в организацию питания, режим физической активности, выделить время для самоконтроля и ухода за ногами.

Цели в лечении диабета и самоконтроле, устанавливаемые для больных СД 2, должны быть реалистичными и понятными им, чтобы не вызывать негативизма и неверия в свои силы.

Основные принципы обучения больных СД 2, не получающих инсулин.

1. Преимущественное применение немедикаментозных методов лечения (диетотерапия, повышение физической активности при отсутствии противопоказаний, снижение массы тела для больных с ее избытком).

2. Определение индивидуальных терапевтических целей:

- для больных старше 65 лет — устранение симптомов гипергликемии, влияющих на самочувствие, предупреждение острых осложнений диабета (диабетической комы, гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов);
- для больных моложе 65 лет, наряду с вышеперечисленными целями, — достижение компенсации углеводного обмена (близких

к нормальным значений гликемии) в целях предупреждения микрососудистых осложнений;

- для обеих категорий важной целью является профилактика поражений нижних конечностей.

3. Самоконтроль гликемии, а также ряда других параметров (массы тела, для больных на пероральных сахароснижающих препаратах — количества таблеток, по показаниям — артериального давления).

Особенности программы обучения больных СД 2, не получающих инсулин. Программа была адаптирована и внедрена в соответствии с рекомендациями ВОЗ и опытом сотрудничающих центров ВОЗ в Германии (проф. М. Бергер) и Швейцарии (проф. Ж.-Ф. Ассаль) сотрудниками ЭНЦ РАМН (проф. М.Б. Анциферов, проф. Е.Г. Старостина, д-р мед. наук Е.В. Суркова) с использованием принципов структуризации обучения. В изложении программы используется терминология, удобная для бесед с больными («сахар крови» вместо «гликемия», «большое количество мочи» вместо «полиурия» и т.д.). Каждое занятие проводится в течение одного дня, по ходу занятия делается перерыв на 30 мин. Используется групповое обучение. Наиболее оптимальной считается амбулаторная форма проведения цикла.

Для проведения обучения по структурированной программе разработаны карточки (разного цвета в зависимости от темы занятия), содержащие информацию по каждому «учебному шагу» в нужной последовательности согласно плану занятия, включая вопросы, которые необходимо задать пациентам в процессе проведения занятия. Кроме того, по теме каждого занятия разработан набор плакатов, содержащих необходимую для пациента информацию в простой и наглядной форме.

На первом занятии проводится тестовый контроль исходных знаний, а на последнем — заключительный тестовый контроль по стандартным опросникам. Тестовый контроль исходных знаний позволяет оценить как общий уровень знаний пациентов по проблеме СД, так и дефицит знаний по конкретным разделам программы. Это помогает гибко моделировать

учебный процесс, расставляя акценты на определенных темах. Заключительный тестовый контроль позволяет оценить степень усвоения учебного материала как в целом, так и по отдельным разделам.

Общие терапевтические цели для больных СД 2:

- 1) устранение симптомов плохого самочувствия, связанных с гипергликемией и глюкозурией (жажда, полиурия, слабость и т.д.);
- 2) предупреждение острых осложнений диабета — диабетической комы, тяжелой гипогликемии;
- 3) профилактика развития поздних осложнений диабета (микро- и макроангиопатий).

Лечение пациентов с СД 2 требует индивидуальной терапевтической тактики. Большую часть пациентов с СД 2 (80–90%) составляют люди с избыточным весом, у значительной части которых снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена. Часть больных с диагнозом СД 2, соблюдая диету, снижают массу тела и становятся клинически компенсированными по сахарному диабету. Значительно меньшее количество пациентов (15–20%) имеют нормальную массу тела и чаще требуют назначения ПСП и/или инсулина при развитии его дефицита.

Темы занятий и их последовательность: исходная оценка уровня знаний о диабете, что

такое диабет, самоконтроль обмена веществ, питание больных СД 2, не получающих инсулина, сахарозаменители, физическая нагрузка, алкоголь, осложнения сахарного диабета, уход за ногами, повторная оценка уровня знаний о диабете.

Самоконтроль при сахарном диабете 2-го типа. В последнее время используется контроль гликемии. В этом случае даются следующие рекомендации:

- хорошо компенсированные больные проводят самоконтроль гликемии 2–3 раза в неделю (натошак, перед основными приемами пищи и на ночь) — в разные дни или те же точки в течение 1 дня 1 раз в неделю.
- плохо компенсированные больные: гликемия натошак, после еды, перед основными приемами пищи и на ночь ежедневно.

Пациентам необходимо вести дневник, в который постоянно заносить основные мониторируемые показатели (уровень глюкозы, HbA_{1c} , масса тела, АД). Дневник самоконтроля служит основой для самостоятельного лечения и его последующего обсуждения с врачом.

Кроме самоконтроля гликемии, пациент должен проводить контроль массы тела, HbA_{1c} , биохимического анализа крови, ацетона мочи, белка в моче, артериального давления. Также необходимы консультации специалистов (офтальмолог, специалист по диабетической

Дневник больного сахарным диабетом 2-го типа, не получающего инсулин

Ф.И.О. _____

Дата	Масса тела, кг	Сахар крови/мочи			Таблетки			Примечания
		утро	день	вечер	утро	день	вечер	

HbA_{1c} _____% (норма _____%).

Дата _____.

стопе). Частота контроля клинических и метаболических показателей:

- 1) HbA_{1c} — 1 раз в 3–4 мес.;
- 2) уровень липидов крови — 1 раз в год при нормальных показателях;
- 3) микроальбуминурия — 1 раз в год при нормальных показателях;
- 4) осмотр глазного дна — ежегодно;
- 5) осмотр стоп — на каждом приеме у врача;
- 6) оценка различных видов чувствительности стоп — ежегодно;
- 7) оценка состояния кровотока по магистральным артериям нижних конечностей — ежегодно.

Ацетон в моче следует определять при высоком уровне глюкозы крови (несколько определений подряд выше 14–15 ммоль/л), сопутствующих заболеваниях, особенно с повышением температуры тела, при тошноте и рвоте. Необходимость в этом возникает гораздо реже, чем при сахарном диабете 1-го типа. Это позволяет вовремя диагностировать декомпенсацию сахарного диабета и предотвратить диабетический кетоацидоз/кому.

Диетотерапия сахарного диабета 2-го типа.

Цели диетотерапии при СД 2:

- 1) снижение избыточной массы тела;
- 2) оптимизация показателей углеводного обмена;
- 3) воздействие на дислипидемию;
- 4) сокращение потребления соли (при гипертензии) и белка (при нефропатии).

Наиболее часто для расчета нормальной массы тела используют ИМТ. Формула расчета: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (м)$:

- $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ — дефицит массы тела;
- $18,5\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ — нормальная масса тела;
- $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ — избыток массы тела;
- $> 30 \text{ кг/м}^2$ — ожирение.

Основой диеты является пониженная калорийность (1000–1500 ккал на начальном этапе лечения в целях интенсивного снижения массы тела). Критерием успешного применения диеты служит постепенное снижение массы тела.

Снижение массы тела — длительный процесс, требующий постановки индивидуальной цели, так как далеко не всегда возможно достижение нормальной массы тела. Клинически значимые

изменения (улучшение показателей углеводного, жирового обмена, снижение уровня АД) наступают при снижении массы тела даже на 5% от исходной.

Рекомендуемые темпы снижения массы тела: 5–10% в год; 0,5–0,8 кг в неделю. Такой темп снижения массы тела хорошо переносится организмом и дает более стойкий эффект.

Основной подход в снижении калоража пищи — ограничение жиров. Пациент должен иметь понятие о различных по качеству жирах: насыщенных, моно- и полиненасыщенных, о необходимости уменьшения в пище насыщенных жиров (менее 10% от общей калорийности) на фоне сокращения общего потребления жира (менее 30% общей калорийности). Диета больных СД 2 должна быть богата углеводами (50–60% общей калорийности, преимущественно сложные) и пищевыми волокнами. Простые углеводы (сахара) следует резко ограничить в питании больных как с избытком массы тела, так и без него.

Потребление белков не должно превышать физиологической потребности (15–20% от общей калорийности). Поэтому следует предостеречь больных от весьма распространенной ошибки — замены углеводов (хлеба, картофеля, каш и макаронных изделий) на белки (мясо, рыбу и т.д.). Такой подход не дает снижения калорийности рациона, а поставленная цель (снижение массы тела) не достигается.

Для простоты и доступности изложения материала наиболее рациональным считается подход, при котором продукты делятся на несколько групп:

- продукты, употребление которых ограничивать не нужно (овощи, за исключением зрелых бобовых, картофеля, кукурузы);
- продукты, употреблять которые следует в умеренных количествах (богатые белком или крахмалом). Раскрывая пациентам понятие «умеренное количество», удобно использовать принцип «дели пополам», что означает прием половины своей обычной порции;
- продукты, которые следует исключить из рациона или резко ограничить (жиры, сладости, алкоголь).

Пациентам, не получающим инсулина, рекомендуется дробное питание. Пять-шесть приемов пищи в день не дают возникнуть чувству голода, а равномерное распределение углеводов на небольшие порции не допускает выраженных подъемов гликемии.

Таким образом, обучить больного СД 2 соблюдению диеты означает ознакомить его с основными компонентами пищи, их калорийностью, дать понятие о простых и сложных углеводах, растительных волокнах, сахарозаменителях, научить узнавать «подходящие» и «неподходящие» продукты, правильно организовать дробное питание, а также проконтролировать и закрепить полученные знания тренировочными упражнениями.

Физические упражнения при сахарном диабете 2-го типа. Рассматриваются как самостоятельный метод в структуре комплексной терапии СД 2, так как способствуют улучшению показателей углеводного обмена. При этом в отношении физических нагрузок требуется соблюдать определенную осторожность:

- 1) необходим учет сопутствующих заболеваний и степени выраженности осложнений диабета;
- 2) начинать занятия нужно с легких и кратковременных нагрузок и постепенно наращивать их интенсивность и продолжительность. Важна регулярность упражнений;
- 3) не следует терпеть любые неприятные ощущения на фоне нагрузки: боль и перебои в области сердца, головную боль, одышку и т.д.;
- 4) пациент должен знать о возможности гипогликемии на фоне физической активности и иметь при себе легкоусвояемые углеводы;
- 5) во избежание травм нижних конечностей пациент должен использовать удобную обувь для занятий физкультурой;
- 6) при высокой гипергликемии (> 15 ммоль/л) физические нагрузки нежелательны.

Результаты применения программы обучения при сахарном диабете 2-го типа. Оценка эффективности программы (часть пациентов прошла обучение амбулаторно, а вторая — стационарно) показала, что через год от начала исследования индекс массы тела в обеих группах достоверно снизился (средняя потеря массы

тела составила 4 кг). Улучшились показатели углеводного и липидного обмена (среднее снижение HbA_{1c} на 1,0% в группе стационарного обучения и на 1,4% в группе амбулаторного обучения). Проведение программы обучения позволило в течение года отменить пероральные сахароснижающие препараты у 30% и снизить дозу еще у 50% пациентов. В контрольной группе пациентов (без обучения) пероральные сахароснижающие препараты не были отменены ни у одного пациента, а у 15% пациентов контрольной группы была начата инсулинотерапия в дополнение или вместо пероральных сахароснижающих препаратов. Сравнение амбулаторного и стационарного вариантов обучения показало, что амбулаторное обучение по эффективности не уступает стационарному.

Обучение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии. Число больных СД 2, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает и уже значительно превышает количество больных СД 1. Инсулинотерапия при СД 2 положительно влияет на все главные дефекты метаболизма: недостаточность секреции инсулина, избыточную продукцию глюкозы печенью и инсулинорезистентность.

Цели инсулинотерапии при СД 2:

- 1) предупреждение гипергликемической комы и кетоацидоза;
- 2) улучшение самочувствия (отсутствие симптомов гипергликемии);
- 3) улучшение работоспособности и переносимости физических нагрузок;
- 4) сокращение частоты и выраженности инфекций;
- 5) предупреждение развития микро- и макрососудистых осложнений.

Инсулинотерапия при СД 2 может быть назначена временно. Показаниями для временной инсулинотерапии являются беременность, необходимость в крупном хирургическом вмешательстве, серьезные инфекционные заболевания.

Кандидатами на инсулинотерапию являются пациенты, не достигшие компенсации СД на ранее проводимом лечении (диетотерапия либо терапия пероральными сахароснижающими препаратами).

При СД 2, в отличие от СД 1, инсулинотерапия может проводиться в комбинации с приемом пероральных сахароснижающих препаратов.

Содержание программы обучения больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулин. Структурированная программа лечения и обучения пациентов с СД 2 на инсулинотерапии является дополнением к программе для больных, не получающих инсулина, и предусматривает предшествующее обучение по базовой программе.

Основные цели программы:

- улучшить эффективность инсулинотерапии;
- достигнуть хороших результатов при проведении самоконтроля гликемии, являющегося основой безопасного, длительного лечения инсулином;
- адаптировать питание к традиционной инсулинотерапии.

Возможно проведение обучения как в стационарном (особенно при переводе на инсулинотерапию), так и в амбулаторном режимах. Пациенты могут обучаться как в группе, так и индивидуально.

При амбулаторном варианте проведения программа состоит из пяти занятий длительностью 90–120 мин. Второе занятие проводится на следующий день после первого, остальные проходят с недельными интервалами. Программа ориентирована на назначение базальных (продолжительных) или смешанных инсулинов (как правило, в соотношении 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина средней продолжительности действия). Она затрагивает основные аспекты лечения и обучения: самоконтроль гликемии, введение инсулина, идентификация углеводсодержащих продуктов, оценка количества углеводов, планирование питания, признаки, лечение и предотвращение гипогликемии, основные правила коррекции доз инсулина, физическая нагрузка, уход за ногами, поведение при сопутствующих заболеваниях, осложнения диабета.

Перед началом каждого занятия в группе происходит обсуждение информации из дневников больных (гликемия, дозы инсулина, ко-

личество хлебных единиц). При амбулаторном варианте обучения в конце занятия врач обсуждает изменения доз инсулина на предстоящую неделю индивидуально с каждым пациентом, при стационарном варианте это делается ежедневно, перед каждой инъекцией инсулина.

Обучение больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска, повышающим и без того высокую смертность при сахарном диабете. Если при СД 1 артериальная гипертензия является симптомом развивающейся нефропатии и появляется лишь через годы от начала диабета, то СД 2 часто возникает на фоне уже имеющейся гипертонической болезни (или артериальной гипертензии другого генеза). Существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии играет инсулинорезистентность. Артериальная гипертензия при СД 2 на фоне имеющегося абдоминального ожирения рассматривается в рамках метаболического синдрома.

Контроль артериальной гипертензии, как и контроль сахарного диабета, должен носить постоянный характер, что часто затруднено из-за различных аспектов, связанных как с недостатком знаний и навыков у пациентов, так и по причине проблем, связанных с необходимыми изменениями образа жизни.

Структурированная программа для больных СД 2 и артериальной гипертензией включает следующие разделы.

1. Понятие об артериальной гипертензии.
2. Самоконтроль АД (обучение методике измерения АД, ведение дневника самоконтроля).
3. Немедикаментозные методы лечения гипертонии (снижение массы тела, ограничение потребления соли и т.д.).
4. Ознакомление с различными классами антигипертензивных препаратов, механизмом их действия и возможными побочными эффектами.

У больных, прошедших обучение по специальной структурированной программе для больных СД 2 и артериальной гипертензией, отмечается достоверное снижение уровней систолического и диастолического АД.

Таким образом, в настоящее время терапевтическое обучение является неотъемлемой, а зачастую важнейшей частью комплексной терапии ряда хронических неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета. Организация школ и внедрение в клиническую практику структурированных программ обучения дает очевидный результат в отношении как клинических, так и экономических аспектов терапии. С другой стороны, недооценка важности внедрения программ обучения чаще всего не позволяет достигнуть терапевтической цели, несмотря на применение современных, высокоэффективных лекарственных препаратов.

Литература

- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Обучение больных сахарным диабетом. — М.: Берг, 1999. — 304 с.
- Старостина Е.Г., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом 1-го типа // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 31–35.
- Koehn D., Tankova T., and Kozlovski P. Effect of structured group education on glycemic control and hypoglycemia in insulin-treated patients // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 251.
- Sone H., Ito H., Saito Y., Yamashita H. et al. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 2115–2116.
- Norris S., Lau J., Smith J. et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes. A meta-analysis of the effect on glycemic control // Diabetes Care. — Vol. 25. — P. 1159–1171.
- Tankova T., Dakovska G., Koehn D. Education and quality of life in diabetic patients // Patient Educ. Couns. — 2004. — Vol. 53 (3). — P. 285–290.
- Lacroix A., Assal J. Therapeutic education of patients. New approaches to chronic illness. — Paris: Vigot, 2000.

Глава 6

Нейроэндокринные опухоли островковых клеток поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

В.С. Пронин, В.В. Потемкин

Термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) объединяет гетерогенную группу различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, которые характеризуются положительной иммуногистохимической реакцией со специфическими маркерами (хромогранин А, синаптофизин), сродством к серебру, свойством вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны. К этой группе относятся: карциноидные опухоли любой локализации, островково-клеточные опухоли поджелудочной железы, мелко- и крупноклеточные нейроэндокринные опухоли из клеток ЖКТ. Большинство НЭО являются злокачественными. К группе НЭО можно также отнести медуллярный рак щитовидной железы, опухоли гипофиза, феохромоцитому и параганглиомы.

Исторические данные. В 1896 г. Рудольф Гейденгайн (Германия) и в 1897 г. Н.К. Кульчицкий (Россия) обнаружили в слизистой ЖКТ особые хромоаффинные клетки, которые, как впоследствии оказалось, являлись источником особых видов опухолей, способных синтезировать биологически активные вещества (серотонин и его предшественников, гистамин, калликреин, хромогранин А, простагландины, полипептиды). Для обозначения этих интерстициальных опу-

холей С. Оберндорфер в 1907 г. предложил термин «карциноид», предполагая их менее агрессивный по сравнению с аденокарциномами характер клинического течения. Позднее, в 1914 г., А. Gosset и Р. Masson, используя методику импрегнации серебром, выявили аргентофильные свойства карциноидных опухолей и предположили, что эти опухоли могут развиваться из энтерохромоаффинных клеток. Морфофункциональная организация таких клеток была в 1964 г. обозначена английским гистопатологом А. Rea-рсе термином «APUD-система», представляющим собой аббревиатуру основных клеточных характеристик — Amino Precursor Uptake and Decarboxylation, означающих их способность активно поглощать, депонировать и декарбоксиллировать предшественники аминов, а затем синтезировать нативные моноамины, необходимые для построения биологически активных веществ (нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и нейропептидов). Накопленные в последующем данные относительно локализации моноаминов и идентичных активных пептидов в нервных и эндокринных клетках различных органов позволили объединить эти элементы в единую регулируемую систему организма — диффузную нейроэндокринную систему.

Эпидемиология. Нейроэндокринные опухоли встречаются относительно редко, составляя

менее 1% от всех злокачественных образований у человека. Стандартизованные показатели заболеваемости НЭО в разных странах варьируют в пределах 0,71–1,36 на 100 000 человек в год. Большинство исследователей отмечают увеличение частоты заболеваемости за последние 30 лет с ежегодным приростом заболеваемости на 3%. На момент постановки диагноза средний возраст больных со всеми видами новообразований составляет от 60 до 64 лет. У афроамериканцев заболеваемость выше, чем у представителей европеоидной расы. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с НЭО примерно одинаковое.

Большинство НЭО возникают спорадически, в 10% случаев они являются проявлением наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН I). В состав синдрома Вермера могут входить гиперпаратиреоз, энтеропанкреатические НЭО, внекишечные карциноиды, аденомы гипофиза (чаще пролактинома или соматотропинома), а также внеэндокринные образования (липома, ангиофиброма, коллагенома).

Согласно эпидемиологическим данным, нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства составляют до 20% всех новообразований ЖКТ, поджелудочной железы и других органов. Наиболее частой локализацией карциноидных опухолей является ЖКТ (73,7%) и бронхолегочная система (25,1%). В пределах ЖКТ большинство опухолей этого типа локализируются в тонкой кишке (28,7%), червеобразном отростке (18,9%) и прямой кишке (12,6%).

Этиология и патогенез. В зависимости от эмбриологического происхождения к диффузной нейроэндокринной системе принадлежат следующие виды клеток:

- эндокринные клетки нейроэктодермального происхождения, секретирующие серотонин, мелатонин, катехоламины;
- производные нервного гребешка, секретирующие адреналин, норадреналин, серотонин, кальцитонин;
- производные эндо- или мезодермы — гастроэнтеропанкреатические и эндокринные клетки респираторного и уrogenитального

трактов (G-, A-, D-, ES-, ECL-, S-эндокринные клетки).

Доказано, что нейроэндокринные клетки, образующиеся от общих стволовых клеток-предшественниц, могут выделять те же вещества, что и нейроны. Однако из-за отсутствия аксонов и синапсов они участвуют не в топической, а в паракринной регуляции органов и тканей. К настоящему времени выделено более 20 видов нейроэндокринных клеток. Они расположены диффузно по всему организму и являются важнейшим компонентом поддержания гомеостаза. Локальные скопления нейроэндокринных клеток представлены в легких (по ходу дыхательных путей), ЖКТ, островковой части поджелудочной железы, в щитовидной железе (парафолликулярные клетки), а также в виде хромаффинной ткани надпочечниковой и венадпочечниковой локализации.

Процесс туморогенеза обусловлен снижением экспрессии или исчезновением супрессорного гена *PLCβ3*, кодирующего синтез фосфолипидов *Cβ3* — ключевого фермента передачи сигналов на медиаторный G-протеин мембраны эндокринной клетки, что приводит к гиперфункции, а затем к нарушению регуляции роста нейроэндокринных клеток. Мутация гена *PLCβ3*, локализуемого в 11-й хромосоме в локусе 13q, может быть первопричиной развития опухоли из нейроэндокринных клеток вследствие нарушения контроля над их эндокринной функцией и факторами роста. Предполагается участие в туморогенезе на стадии промоции эпидермального и трансформирующих факторов роста α и β , а также онкогенов *K-ras*, которые стимулируют пролиферативную и секреторную активность нейроэндокринных клеток. Помимо этих причин, к опухолевой трансформации может приводить мутация генов, кодирующих синтез супрессорных белков *p53* и *p16*, контролирующих деление клетки через систему циклинзависимых киназ.

Патологическая анатомия. При морфологическом исследовании НЭО часто возникают большие трудности в их точной верификации и определении принадлежности к этому типу опухоли. Точная гистогенетическая диагностика НЭО и установление степени их злокаче-

ственности возможна с помощью методов электронной микроскопии и иммуногистохимии. При окраске гематоксилином и эозином в опухолевой ткани обнаруживаются мелкие полигональные или круглые клетки с однообразными базофильными ядрами. Клетки организованы в кластеры, розетки или гнезда и дают аргирофильную реакцию при специальной окраске. Обнаружение нейросекреторных гранул при помощи трансмиссионного электронного микроскопа является наиболее ценным признаком наличия карциноидной опухоли. Дополнительное проведение иммуногистохимического исследования как первичных опухолей, так и метастазов помогает не только установить нейроэндокринную структуру удаленных опухолей, но и окончательно верифицировать их по типу секреторируемого гормона. Иммуногистохимическими маркерами нейроэндокринной структуры являются хромогранин А, синаптофизин и нейроспецифическая энолаза.

Классификация. Существует множество классификаций НЭО, основная часть которых основывается на гистоморфологических характеристиках опухоли. Согласно патоморфологической классификации ВОЗ нейроэндокринные опухоли разделяют на:

- высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли:
 - с доброкачественным течением;
 - с неопределенным течением;
- высокодифференцированные эндокринные карциномы;
- низкодифференцированные эндокринные карциномы;
- смешанные эндокринные опухоли;
- опухолеподобные образования.

Группа высокодифференцированных новообразований представлена доброкачественными опухолями, опухолями неопределенного клинического течения и карциномами низкой степени злокачественности. Они отличаются низким митотическим и пролиферативным индексом, а также сохранной антигенной структурой нормальных клеток диффузной эндокринной системы. Эти опухоли состоят из клеток того органа, в котором они возникли. Помимо гормонов и биогенных аминов, они продуциру-

ют различные ростовые факторы и экспрессируют их рецепторы, обеспечивая самоподдерживающийся цикл трансформации эндокринных клеток.

Напротив, низкодифференцированные эндокринные опухоли состоят из клеток с дефектным или неполным фенотипом и характеризуются высокой пролиферативной и метастатической активностью. Эти опухоли не содержат хромогранина А, но проявляют положительное окрашивание на нейроспецифическую энолазу и синаптофизин. Кроме того, наблюдается отрицательный результат иммуногистохимического исследования на гормоны.

Среди нейроэндокринных островково-клеточных опухолей выделяются функционально-активные (инсулинома, глюкагонома, гастринома, ВИПома, соматостатинома, панкреатическая полипептидома, опухоли, продуцирующие соматолиберин, кортиколиберин или паратгормон) и функционально неактивные опухоли. По данным аутопсии распространенность панкреатических НЭО составляет около 10%. Большая часть эндокринных опухолей являются высокодифференцированными новообразованиями, проявляющими высокую гормональную активность и характеризующимися низкой степенью злокачественности. Это связано с тем, что в их основе лежит трансформация специализированных зрелых клеток. В отличие от спорадических опухолей, МЭН-ассоциированные опухоли поджелудочной железы развиваются в более раннем возрасте, почти всегда носят мультифокальный характер и могут локализоваться в различных отделах железы.

Понятие «функционально неактивные опухоли» весьма условно и отражает отсутствие в картине заболевания специфических симптомов и синдромов. При этом опухолевые клетки могут либо продуцировать клинически инертный гормон, либо вырабатывать его в недостаточных для клинической манифестации количествах или продуцировать гормон, не вызывающий специфических симптомов. Возможно также нарушение механизма реализации действия гормонов. Часто к таким опухолям относят РР-клеточные, А- и D-клеточные опухоли.

ИНСУЛИНОМА — опухоль β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, секретирующая избыточное количество инсулина, в результате чего развивается гипогликемический синдром.

Исторические данные. Доброкачественную аденому панкреатических островков (островков Лангерганса) впервые обнаружил на вскрытии в 1902 г. А. Николлс. В 1904 г. Л.В. Соболев впервые описал «струму островков Лангерганса». В 1924 г. Гаррис и отечественный хирург В.А. Оппель одновременно и независимо друг от друга описали симптомокомплекс гиперинсулинизма. В этом же году Г.Ф. Ланг наблюдал множественный аденоматоз панкреатических островков. В России успешная операция удаления инсулиномы была выполнена в 1949 г. А.Д. Очкиным, а в 1950 г. О.В. Николаевым.

Эпидемиология. Инсулинома — редкое заболевание. Она составляет 60% случаев от всех функционирующих опухолей поджелудочной железы. В общей популяции инсулинома диагностируется с частотой 0,5–1,25 на 1 млн населения в год. Болезнь может возникать в любом возрасте, однако чаще у лиц от 30 до 60 лет с одинаковой частотой у женщин и мужчин. Среди больных инсулиномой дети составляют 5%.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной панкреатических гипогликемий является гиперинсулинизм, обусловленный инсулиномой (чаще доброкачественной, реже злокачественной) и редко множественным микроаденоматозом β -клеток панкреатических островков или солитарной аденомой диаметром менее 1 мм. Иногда (5% случаев) инсулинома может располагаться внепанкреатически (желудок, двенадцатиперстная кишка, малый сальник, реже желчный пузырь и желчевыводящие пути). Множественный микроаденоматоз β -клеток чаще всего находят при множественном эндокринном аденоматозе (синдромы Вермера, Сиппла).

Гиперинсулинизм приводит к повышению фиксации гликогена в печени и мышцах. Вследствие этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы. Недостаточное снабжение головного мозга углеводами (в норме на функции мозга расходуется примерно

20% всей глюкозы) уменьшает переход в него кислорода и приводит к функциональному нарушению прежде всего высшей нервной деятельности, а затем и других функций головного мозга вплоть до развития в его клетках, в первую очередь в наиболее дифференцированных элементах коры, необратимых изменений. Дефицит глюкозы в организме приводит к гибели нервных клеток уже через несколько часов, а прекращение поступления глюкозы в кору больших полушарий — к необратимым изменениям в ее клетках уже через 5–7 мин.

При быстром развитии гипогликемии недостаточное снабжение головного мозга глюкозой и кислородом ведет к возбуждению симпатического отдела вегетативной нервной системы с последующим увеличением в крови содержания катехоламинов (слабость, потливость, тахикардия, чувство тревоги, возбудимость, тремор и т.д.) и изменениям функций ЦНС (головная боль, головокружение, нарушение поведения, двоение в глазах, потеря сознания). При медленном развитии гипогликемии реактивная фаза (реакция на норадреналин) может отсутствовать, преобладают симптомы нарушения деятельности ЦНС. Замедление окислительных процессов и нарушение в результате гипогликемии всех видов обмена веществ в головном мозге приводят к потере нормального тонуса стенками сосудов мозга. Последнее обстоятельство является причиной их расширения и повышения проницаемости не только под действием катехоламинов, но и вследствие увеличенного притока крови к мозгу из-за сужения периферических сосудов. Расширение сосудов и повышение их проницаемости ведут к развитию отека мозга, замедлению скорости тока крови, формированию тромбов с последующим развитием атрофических и дегенеративных изменений в различных участках головного мозга.

Патологическая анатомия. Опухоли панкреатических островков встречаются примерно в 1% всех вскрытий. Они располагаются с одинаковой частотой в хвосте, головке и теле поджелудочной железы. Иногда инсулиномы располагаются внепанкреатически — в стенке двенадцатиперстной кишки, воротах селезенки

и т.д. Размеры инсулином варьируют от 2 мм до 10 см и очень редко — до 15 см. Опухоли, как правило, одиночные, имеют округлую форму, окраску от темно-вишневой до серовато-желтой, обычно плотные, иногда хрящевой консистенции. Иногда опухоли мягкие, что является результатом обширных кровоизлияний в паренхиму новообразований с формированием кист. Инсулиномы чаще бывают доброкачественными, реже злокачественными (около 10% всех инсулином). В 4–7% случаев инсулиномы являются составной частью синдрома МЭН I. При синдроме МЭН I до 33% выявленных инсулином имеют множественный характер, что значительно повышает частоту развития рецидивов.

Функционирующие инсулиномы составляют 50% всех опухолей β -клеток панкреатических островков. Злокачественным ростом отличаются опухоли размером более 2 см. При малигнизации метастазирование обычно происходит в печень или регионарные лимфатические узлы.

Чаще всего инсулиномы имеют паренхиматозное и фиброзное строение, реже — смешанное (паренхиматозно-фиброзное). Большинство клеток инсулиномы дегранулировано. В прилежащих к инсулиноме отделах наблюдаются интенсивные гиперпластический и пролиферативный процессы (увеличение числа и размеров панкреатических островков, гипертрофия β -клеток с содержанием в них крупных ядер, дегрануляция многих клеток). Выраженный гиперпластический процесс наблюдается в ацинозной ткани и в панкреатических островках всей поджелудочной железы (гипертрофия и гиперплазия протоков ацинозной ткани, усиление процесса цитогенеза β -клеток). У больных на аутопсии находят также отек мозга. При гистологическом исследовании обнаруживают диффузные изменения нервных клеток (петехии, кровоизлияния в мозг, размягчения и т.д.).

Клиническая картина. Основным клиническим проявлением инсулиномы являются частые гипогликемические состояния с потерей сознания. В отличие от нативных β -клеток, клетки инсулиномы отличаются автономным характером секреции и не прекращают продук-

цию инсулина, несмотря на низкое содержание глюкозы в крови. Это способствует развитию повторных гипогликемий, возникающих, как правило, после длительного перерыва в приеме пищи или после физической нагрузки. Выделяют нейрогликопенические и нейрогенные (вегетативные) симптомы гипогликемии. Первые являются результатом негативного влияния гипогликемии на деятельность клеток центральной нервной системы, тогда как вторые, — компенсаторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на опасное для жизни организма снижение уровня сахара в крови.

К нейрогликопеническим симптомам относятся: диплопия, нарушение зрения, слабость, астения, раздражительность, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомноленция, судороги, транзиторные параличи. При глубокой и затяжной гипогликемии развивается коматозное состояние.

Нейрогенные проявления подразделяются на адренергические и холинергические. Адренергические симптомы, обусловленные продукцией норадреналина и адреналина симпатическими постганглионарными нейронами и мозговым веществом надпочечников, проявляются тремором, учащенным сердцебиением, повышением артериального давления, чувством тревоги. Холинергические реакции, вызванные высвобождением ацетилхолина из симпатических постганглионарных нейронов, характеризуются потливостью, чувством голода, парестезиями.

Зачастую больные сами предчувствуют время наступления приступа гипогликемии и принимают пищу, богатую углеводами. Вследствие этого у большинства из них развивается алиментарное ожирение, нередко достигающее крайних степеней. Клиническая картина затяжного гипогликемического состояния при инсулинпродуцирующей опухоли в большинстве случаев сводится к психическим расстройствам. Чаще всего приступы развиваются в ранние утренние часы, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом, сознание к ним возвращается медленно. Длительное время

они остаются дезориентированными, суетливы и действуют, как во сне. Иногда гипогликемические состояния проявляются приступами психомоторного возбуждения. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, которое купируется введением глюкозы.

Лабораторная диагностика инсулиномы базируется на выявлении классической и патогномичной для нее триады Уиппла:

- 1) возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак (или после физической нагрузки) вплоть до потери сознания;
- 2) падение уровня глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л во время приступа;
- 3) быстрое купирование приступа после нормализации гликемии в результате внутривенного введения или перорального приема глюкозы.

Диагноз органического гиперинсулинизма подтверждается при выявлении гипогликемии натощак менее 2,2 ммоль/л и высокого (более 25 мкЕД/мл) уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Дополнительным критерием является повышение уровней проинсулина выше 0,2 нг/мл и С-пептида выше 300 пмоль/л.

«Золотым» стандартом в диагностике инсулином является проба с трехдневным голоданием (72 ч), по сути провоцирующая развитие гипогликемического приступа.

Проба с голоданием. Срок начала голодания отмечается как время последнего приема пищи. Допускается только употребление бескалорийных напитков, не содержащих кофеина. Все медикаменты должны быть отменены, кроме тех, которые назначены по абсолютным показаниям. Пациент должен соблюдать обычную физическую активность. Динамические исследования содержания глюкозы, ИРИ, проинсулина и С-пептида в крови производятся одним и тем же методом. Забор крови (желательно с помощью катетера, введенного в локтевую вену) проводится каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы ниже 3,4 ммоль/л этот интервал сокращается до 30–60 мин. Голодание прекращается в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,2 ммоль/л, что проявляется характерной симптоматикой (вплоть до потери

сознания), купируемой внутривенным введением глюкозы. Прекращение теста только на основании наличия низкого уровня глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы. Во время развития гипогликемического симптомокомплекса производят забор крови для определения ИРИ.

У здоровых людей на фоне продолжительного голодания (до 72 ч) сахар крови редко снижается ниже 2,8 ммоль/л. При этом у них отсутствуют симптомы гипогликемии. Уровни ИРИ, С-пептида и проинсулина за весь период голодания сохраняются на нижней границе нормы. Напротив, у больных с инсулиномой гипогликемическое состояние с падением уровня глюкозы ниже 2,2 ммоль/л наблюдается в большинстве случаев в течение первых 24 ч от начала голодания, в момент приступа определяются высокие концентрации ИРИ. Некоторые авторы предлагают с диагностической целью дополнительно использовать определение соотношения показателей ИРИ (мгЕД/мл)/глюкоза (мг%). В норме это соотношение меньше 0,4, тогда как для инсулиномы патогномичным является повышение этого индекса более 1,0.

После подтверждения наличия инсулиномы при пробе с голоданием следующим диагностическим шагом является топическая диагностика.

Топическая диагностика. Поскольку размеры подавляющего числа инсулином не превышают 1 см в диаметре, то использование УЗИ поджелудочной железы в целях их визуализации представляется малоинформативным. Большим преимуществом обладает КТ, которая позволяет выявлять очаговые образования в 50% случаев. (При размерах опухолей менее 1 см чувствительность УЗИ и КТ снижается в два раза.) В последние годы широко используют МРТ, спиральную КТ и эндоскопическое УЗИ. Интраоперационное проведение УЗИ позволяет выявить опухоль в 95–100% случаев.

Среди инвазивных методов применяют ангиографическое исследование ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а также чрескожный чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены с последующим опреде-

лением в ней уровня ИРИ. Перспективной является внедряемая в последние годы методика поэтапного забора крови из печеночных вен после селективной внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы глюконатом кальция с последующим определением в пробах крови уровней ИРИ и С-пептида. Чувствительность метода составляет 95–100%. Положительным ответом считается более чем двукратное повышение уровня ИРИ в одной из взятых порций крови.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз инсулиномы основывается на характерной клинической картине заболевания (триада Уиппла, потеря сознания во время приступа, неуклонное прогрессирование заболевания), данных анамнеза (возникновение приступов гипогликемии в ранние утренние часы, при пропуске очередного приема пищи, улучшение состояния после приема углеводов и т.д.) и показателях диагностических проб. Инсулиному дифференцируют от внепанкреатических гипогликемий, синдрома Золлингера—Эллисона (гастринома), гипогликемий в ранней стадии сахарного диабета. Гипогликемии необходимо дифференцировать от ряда неврологических и психических заболеваний (эпилепсия, тетания, психоз, неврастения, опухоль мозга и т.д.). Внепанкреатические (симптоматические) гипогликемии диагностируют на основании кардинальных симптомов основного заболевания и различных специальных методов исследования. Внепанкреатические гипогликемии возможны как при повышении содержания инсулина в крови, так и без такового. Внепанкреатические гипогликемии с повышением содержания инсулина в крови отмечаются при расстройствах центральной и вегетативной нервной системы. Гипогликемии при дисфункции вегетативной нервной системы обусловлены преобладанием тонуса блуждающего нерва и неадекватной секрецией инсулина в ответ на физиологическую стимуляцию.

Гипогликемии могут быть и при внепанкреатических опухолях (развитие инсулиномы в аберрантной ткани поджелудочной железы), располагающихся чаще в антральном отделе желудка, в стенке двенадцатиперстной или

слепой кишки. Гипогликемия возможна и при неорганных опухолях (из нервной или мезенхимной ткани). Единого взгляда на патогенез этих гипогликемий нет. В настоящее время патогенез этих гипогликемий связывают с продукцией опухолями инсулиноподобных ростовых факторов, обладающих сходной с инсулином активностью. В этом случае уровень ИРИ оказывается резко сниженным.

Состояния с повышением уровня инсулина в крови могут развиваться у детей при врожденной непереносимости аминокислоты лейцина, стимулирующей секрецию инсулина, а также у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. У последних постнатальная гипогликемия возникает вследствие внутриутробной гиперплазии β -клеток в ответ на дефицит инсулина и гипергликемию у матери. Повышением содержания инсулина в крови обусловлены также гипогликемии при эритробластозе плода, гипогликемии после хирургических вмешательств на желудке, при сахарном диабете в ранней его стадии. При эритробластозе плода развитие транзиторной гипогликемии связывают с усиленным разрушением инсулина на фоне внутриутробного гемолиза эритроцитов, в результате чего у плода возникают компенсаторная гиперплазия и гиперфункция островкового аппарата поджелудочной железы.

Без повышения содержания инсулина в крови внепанкреатическая гипогликемия может возникать при заболеваниях эндокринной системы в результате недостаточности контринсулярных гормонов — СТГ (врожденная или приобретенная недостаточность СТГ), АКТГ и глюкокортикоидов (соответственно вторичная или первичная надпочечниковая недостаточность), тироксина и трийодтиронина (гипотиреоз), глюкагона и катехоламинов. Также без повышения содержания инсулина в крови развиваются внепанкреатические гипогликемии при диффузном поражении паренхимы печени (инфекционный гепатит, хронический гепатит, портальный и алкогольный цирроз печени, холангит, рак печени), хронической почечной недостаточности, врожденных энзимопатий (гликогеноз I, II и IV типов), галактоземии

(дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы), врожденной интолерантности к фруктозе (дефицит фруктозо-1-фосфатаальдозазы), а также при недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы. При гликогенозе I типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы) гипогликемии возникают у новорожденных с первых дней жизни и сопровождаются ацидозом. У этих больных гипогликемии могут протекать в скрытой форме, что обусловлено способностью мозга новорожденных утилизировать кетонные тела. При запоздалой диагностике этого заболевания возможен летальный исход. Если дефицит глюкозо-6-фосфатазы выражен нерезко, продолжительность жизни больных увеличивается. В юношеском возрасте заболевание характеризуется низкорослостью, экссудативными ксантомами, склонностью к геморрагиям, большим животом вследствие увеличения печени, увеличением почек. В крови натощак у этих больных гипогликемия, а также повышенные уровни пирувата, лактата, фосфолипидов, триглицеридов и холестерина. При биопсии печени глюкозо-6-фосфатаза или отсутствует, или ее менее 10%. При гликогенозе III типа (дефицит амило-1,6-глюкозидазы) симптомы заболевания такие же, как и при гликогенозе I типа, однако они менее выражены. Гипогликемия и увеличение печени развиваются в более позднем возрасте. При гликогенозе IV типа (дефицит фосфорилазы печени) отмечают гипогликемию натощак, гепатомегалию (накопление гликогена в печени), снижение фосфорилазы в печени и лейкоцитах. Другие симптомы, свойственные гликогенозу I и III типа, выражены скудно. Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы характеризуется гипогликемией натощак, гиперлактацидемией, кетозом, снижением фруктозо-1,6-дифосфатазы в печени, лейкоцитах или слизистой оболочке кишечника.

В отличие от инсулиномы при внепанкреатических гипогликемиях во время приступа сознание обычно сохранено. Приступы, как правило, малой продолжительностью (за исключением гепатогенных форм), купируются самостоятельно за 20–30 мин покоя. Пища, богатая углеводами, способствует их учащению. Неврологических расстройств обычно нет. Со-

держание сахара в крови натощак и в течение суток не ниже 2,5 ммоль/л. Выраженная гипогликемия, но не ниже 2,5 ммоль/л развивается через 2–5 ч после нагрузки глюкозой. При пробе с голоданием содержание в крови не ниже 2,5 ммоль/л. На фоне белковой диеты углеводный обмен нормализуется.

В отличие от инсулиномы синдром Золлингера—Эллисона (гастронома) характеризуется острым развитием язвенной болезни с резкими болями в подложечной области и диспепсическими явлениями (рвота с чрезвычайно большим количеством очень кислых рвотных масс, нередко упорные изнурительные поносы, обусловленные энтеритом). Отмечается сильная гиперсекреция желудочного сока (до 14 л/сут) с высокой концентрацией свободной хлористоводородной кислоты. Нередко возникают осложнения язвенной болезни в виде желудочно-кишечных кровотечений и язвенных перфораций. При рентгенологическом исследовании выявляют одиночные и множественные язвы ЖКТ, а также резко выраженные гиперпластические изменения слизистой оболочки желудка и тощей кишки. Заболевание нередко отличается быстрым злокачественным течением с метастазированием в лимфатические узлы брюшной полости из поджелудочной железы, печень, сальник, реже — в легкие.

Гипогликемия после хирургических вмешательств на ЖКТ (ранняя функциональная реактивная гипогликемия) возникает через 1,5–3 ч после еды или приема глюкозы. Полагают, что она связана, с одной стороны, с повышенной скоростью опорожнения желудка и пассажа пищи по кишечнику, а с другой — с повышением концентрации инсулина в крови в результате стимуляции его секреции желудочно-кишечными гормонами (секретин и др.). В связи с быстрой абсорбцией глюкозы в кровь вначале возникает значительная гипергликемия, а затем выраженная гипогликемия. Отмечено, что после внутривенного введения глюкозы в количестве, равном ее приему внутрь, гипогликемия у этих больных не наступает.

Гипогликемию в ранней стадии СД 2 диагностируют на основании клинико-anamnestических данных и выраженной гипогликемиче-

ской фазы через 4–5 ч после нагрузки глюкозой или еды (поздняя функциональная реактивная гипогликемия).

Необходимо детальное обследование больных для исключения неврологических и психических заболеваний, дающих сходную с приступами гипогликемии симптоматику (эпилепсия, тетания, психоз, истерия, неврастения, опухоль мозга и т.д.). При инсулиноме эпилептиформные припадки большей продолжительностью, чем при эпилепсии (до 20 ч и более). Они сопровождаются хореоформными судорожными подергиваниями, гиперкинезами, выраженной и многообразной вегетативной симптоматикой. Гликемия при эпилепсии всегда в пределах нормы, в том числе и во время припадка. Дифференциальный диагноз доброкачественной и злокачественной аденомы β -клеток панкреатических островков (без метастазов) в ранние сроки заболевания затруднителен. Давность заболевания свидетельствует об отсутствии аденокарциномы.

Гипогликемии эндогенного генеза следует дифференцировать от гипогликемий экзогенного происхождения. Экзогенная гипогликемия может быть связана с инсулинотерапией или назначением пероральных сахароснижающих препаратов. Экзогенная гипогликемия может возникнуть вследствие приема алкоголя (угнетение гликогеносинтеза), а также недиабетических лекарственных препаратов, обладающих побочным сахароснижающим эффектом, — салицилатов, индометацина, антибактериальных сульфаниламидов, некоторых антибиотиков (левомицетин, метациклин, тетрациклин), β -блокаторов, антигистаминных препаратов, барбитуратов, магнийсодержащих средств, ПАСК; антиаритмических препаратов (дизопирамид), психотропных средств (аминазин, галоперидол), антикоагулянтов непрямого действия, ингибиторов моноаминоксидазы.

Лечение. При инсулиноме лечение оперативное. Чаще всего проводят энуклеацию аденомы (инсулиномэктомия). Иногда (примерно у трети больных) обнаружить инсулиному при первой операции не удается. Причинами этого являются малые размеры инсулиномы, ее

расположение в толще поджелудочной железы и т.д. Послеоперационная смертность в настоящее время составляет около 8%. За 2 нед. до операции пациентам с инсулиномой назначают богатую углеводами диету, а при отвращении к пище и истощении — внутривенное переливание крови, сухой плазмы, белковых гидролизатов в сочетании с 5% раствором глюкозы, растворами витаминов, а также общеукрепляющее лечение (О.В. Николаев и Э.Г. Вейнберг). Во время операции (до удаления инсулиномы) для предупреждения гипогликемии вводят внутривенно 40–60 мл 40% раствора глюкозы. Во время операции и в течение нескольких суток после нее периодически определяют уровень гликемии, при необходимости (гипергликемия выше 9,9 ммоль/л) назначают адекватную дозу инсулина. Для профилактики послеоперационных панкреатитов и панкреонекрозов в течение 5–7 сут больной получает только парентеральное питание: капельное внутривенное введение до 2500 мл изотонического раствора натрия хлорида, 500 мл сухой плазмы или белковых гидролизатов, 1–5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. Накануне, в день операции, и в последующие дни проводится антиферментная терапия препаратами, обладающими антитрипсиновой активностью, — контрикалом (трасилол), гордоксом. Назначают внутривенное капельное введение трасилола или контрикала по 10–50 тыс. ЕД/сут под контролем содержания диастазы в моче. С этой же целью (подавление экскреторной активности поджелудочной железы) назначают аналоги соматостатина (октреотид или ланреотид). Октреотид (Сандостатин) вводят подкожно по 100 мкг 3–4 раза в сутки за день до операции, а также 7–14 дней после. Для угнетения протеолитических ферментов и ускорения заживления операционных ран может быть использован отечественный аналог опиоидного пептида лейцин-энкефалин — даларгин. Его вводят внутривенно по 3 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида накануне операции, в день операции и в течение 15–20 дней после нее.

В целях предупреждения вторичной инфекции проводится лечение антибиотиками широ-

кого спектра действия. Лекарственная терапия как самостоятельный метод лечения показана при инсулиноме лишь у неоперабельных больных, а также при неэффективности оперативного лечения (необнаружение опухоли во время операции). В этих случаях применяют диазоксид (прогликем, гиперстат). Гипергликемический эффект этого препарата связан с торможением секреции инсулина из опухолевых клеток. Диазоксид назначают по 150–450 мг, а иногда до 600–1000 мг/сут в 3–4 приема (капсулы по 50 и 100 мг). С помощью препарата можно у некоторых больных длительно поддерживать нормальное содержание сахара в крови. Диазоксид снижает экскрецию натрия и воды, поэтому во избежание развития отечного синдрома его применяют только в комбинации с мочегонными препаратами. При злокачественной инсулиноме с метастазами назначают химиотерапию: например, стрептозотоцин, который вызывает избирательную деструкцию островковых клеток поджелудочной железы. Стрептозотоцин вводят внутривенно инфузионно от 2 г/сут ежедневно или 1 раз в неделю. Курсовая доза препарата до 30 г. При отсутствии чувствительности опухоли к стрептозотоцину может быть применен адриамицин.

При внепанкреатических гипогликемиях в первую очередь лечат основное заболевание. Показано частое дробное питание (5–6 раз в день), богатое углеводами (500–600 г/сут), с учетом времени появления гипогликемических состояний. При гипогликемии неврогенного генеза необходимы лечение невроза, резкое ограничение легко всасывающихся углеводов и назначение преимущественно белковой диеты. При приступах гипогликемии вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно 1 мл глюкагона. При необходимости введение глюкагона повторяют. Углеводы дают внутрь или вводят внутривенно в зависимости от необходимости по 40–100 мл 40% раствора глюкозы (если сознание не восстанавливается, переходят на внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы). Для профилактики водной интоксикации и гипонатриемии при развитии гипогликемической комы у больных с гипопи-

титаризмом или аддисоновой болезнью раствор глюкозы вводят на изотоническом растворе натрия хлорида. Иногда при тяжелых гипогликемиях вводят внутримышечно или внутривенно гидрокортизон по 150–200 мг. Применяют сердечные и сосудистые средства. Подробное описание лечения приступов гипогликемии — см. «Сахарный диабет», раздел «Лечение гипогликемической комы».

Прогноз. При своевременном радикальном (оперативном) лечении инсулиномы прогноз благоприятный. У абсолютного большинства больных (88–90%) после операции наступает стойкое выздоровление. Без радикального лечения прогноз неблагоприятный. Во время гипогликемической комы возможен летальный исход. При симптоматических гипогликемиях прогноз зависит от основного заболевания.

ГАСТРИНОМА. Исторические данные. Клинические проявления гастриномы описали в 1955 г. Р. Золлингер и Е. Эллисон.

Эпидемиология. Распространенность гастриномы составляет 1 случай на 2 млн населения в год. Заболевание, как правило, встречается в зрелом возрасте. Чаще гастринома возникает у мужчин (60%). Около 25% от всех гастрином приходится на синдром МЭН I.

Этиология и патогенез. Источником образования опухоли являются поджелудочная железа (80%) и значительно реже стенка двенадцатиперстной кишки (15%) и антральный отдел желудка. Гастринома чаще всего злокачественная метастазирующая опухоль. При гастриноме наблюдается нарушение механизмов отрицательной обратной связи между продукцией гастрина и кислотностью желудочного содержимого, что способствует развитию состояния хронической неконтролируемой гипергастринемии и выраженной гиперацидности желудочного сока. Результатом является возникновение в верхних отделах ЖКТ рецидивирующих пептических язв, резистентных к медикаментозному лечению.

Патологическая анатомия. Опухоли могут быть единичными или чаще множественными, размерами от 2 до 20 мм. До 90% опухолей располагается в так называемом «треугольни-

ке гастрином», который образуют тело и хвост поджелудочной железы, двенадцатиперстная кишка и место соединения пузырного и общего печеночного протоков. Для синдрома Вермера характерно атипичное расположение гастринпродуцирующих опухолей: в стенке двенадцатиперстной кишки, перипанкреатических лимфатических узлах, в воротах селезенки и стенке желудка. Примерно у 10% больных наблюдается сочетание гастриномы и инсулиномы, что дополняет клиническую картину ulcerогенной опухоли симптомами гипогликемической болезни. Гастриномы более 3 см в диаметре всегда имеют злокачественный характер. Метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, печень, а также в брюшину, селезенку, кости, средостение.

Клиническая картина. При гастриноме в отличие от «типичного» протекания язвенной болезни, заболевание проявляется упорными болями в животе, плохо поддающимся действию обычной противоязвенной терапии. Язвы часто рецидивируют, нередко развиваются осложнения: желудочное кровотечение, перфорация, стенозирование, которые и служат основной причиной смерти больных. Характерным отличием является склонность к частому обострению, независимому от сезонности, рефрактерность к лечению, включая и терапию по поводу *Helicobacter pylori*. Часто у пациентов, наряду с язвенной болезнью, выявляются эзофагит, эзофагеальный рефлюкс, диарея, стеаторея.

Диагноз. Характерно значительное повышение уровня гастрина в крови. В норме его содержание составляет 50–150 нг/л. Диагностически значимым для гастриномы считается уровень гастрина более 200 нг/л.

Выраженная желудочная гиперсекреция, особенно в ночные часы, объем которой за ночь может составлять 2–3 л.

Повышение скорости секреции HCl выше 15 мэкв H⁺/ч (при норме 5 мэкв H⁺/ч). Часовой дебит хлористоводородной кислоты при гастриноме повышен до 15–20 ммоль/ч и более, в то время как при язвенной болезни он не превышает 10 ммоль/ч.

При гастродуоденоскопии: гиперплазия слизистой оболочки желудка, большой объем

желудочного содержимого, значительная ирригация антрального отдела и двенадцатиперстной кишки. Выявляемые язвы могут локализоваться от препилорической области желудка до тощей кишки.

Немаловажное диагностическое значение имеет рентгенография желудка, во время которой выявляются характерные для язв признаки: усиленная складчатость слизистой желудка и быстрый транзит по тонкой кишке, наличие повышенного количества жидкости в желудке.

Необходимо иметь в виду, что гипергастринемия встречается при гиперплазии G-клеток антрального отдела желудка (псевдосиндром Золлингера—Эллисона), атрофическом гастрите и пернициозной анемии, при язвенной болезни желудка, ваготомии и терапии H₂-рецепторными антагонистами. Кроме того, умеренное повышение содержания гастринина в сыворотке крови наблюдается при инфекции *Helicobacter pylori*, гиперкальциемии, после резекции тонкой кишки, колите и других инфекциях толстой кишки. В сомнительных случаях рекомендуется проведение дифференциально-диагностических проб.

Проба с секретинном. Исходно проводится забор крови для определения гастринина. Затем больному внутривенно струйно вводится 2 ЕД секретина на 1 кг массы тела. Последующие заборы крови производятся каждые 5 мин в течение 30 мин (или другой вариант: на 2, 5, 10, 20 и 40-й минутах) после инъекции. Одновременно целесообразно проводить исследование кислотопродукции желудка. При гастриноме наблюдается повышение гастринина в 2–3 раза по сравнению с базальным уровнем (на 200 пг/мл и более) с увеличением желудочной кислотопродукции, чего не наблюдается при других причинах гипергастринемии.

Также с диагностической целью рекомендуется проведение *пробы с исследованием секреции гастринина в ответ на прием белковой пищи* (150–200 г вареного мяса). Уровень гастринина в сыворотке крови определяют натощак и каждые 15 мин в течение 1,5 ч после еды. При псевдосиндроме Золлингера—Эллисона (гиперплазии G-клеток) белковая нагрузка приводит к достоверному (в 2–3 раза) повышению уровня гастринина по сравнению с его исходным

содержанием, тогда как при гастриноме содержание гастрина в сыворотке крови повышается менее чем на 50% от исходного. Тест с острой гиперкальциемией, обычно используемый для диагностики спонтанных гастрином, при наличии сопутствующего гиперпаратиреоза (в рамках синдрома Вермера) не применяется в связи с наличием гиперкальциемии.

В целях топической диагностики применяются УЗИ, КТ, МРТ. Чувствительность УЗИ в среднем составляет 20–30%, поскольку практически не выявляются опухоли диаметром менее 1 см, а также расположенные в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки. Например, для гастрином при синдроме МЭН I наиболее типична локализация в подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и реже в поджелудочной железе. Поэтому предпочтительным представляется использование метода эндоскопической ультрасонографии, чувствительность которого при диагностике эндокринных опухолей поджелудочной железы и ЖКТ приближается к 90%.

Чувствительность КТ в сочетании с внутривенным усилением составляет около 60%. Обычно выявляются опухоли диаметром более 1,5 см. Несмотря на то что разрешающая способность МРТ аналогична КТ, этот метод имеет определенное преимущество в диагностике метастатических гастрином печени.

К инвазивным методам исследования относятся целиакография и верхняя мезентерикография. В последние годы получили распространение методики чрескожного чреспеченочного забора крови из воротной и селезеночной вен, а также артериально-стимулированного забора крови из правой печеночной вены с последующим определением концентрации гастрина. В качестве стимулятора обычно используется секретин в дозе 2 мг/кг массы тела. Более чем двукратное повышение уровня гастрина свидетельствует о локализации гастриномы в том отделе поджелудочной железы, который кровоснабжается данной артерией. По данным разных авторов, чувствительность инвазивных методов составляет 60–90%.

Высокая экспрессия рецепторов соматостатина на клетках нейроэндокринных опухолей

явилась основанием для разработки метода сцинтиграфии с октреотидом, меченым радиоактивным ^{111}In (^{111}In -Пентриотид, Октреоскан). Введенный внутривенно Октреоскан через 24–48 ч определяется на соматостатиновых рецепторах и позволяет визуализировать соматостатин-позитивную опухоль. Результаты доказали высокую диагностическую ценность этого метода, чувствительность которого приближается к 100%. Он успешно применяется для выявления дуоденальных гастрином и метастазов, а также локализации мелких опухолей, составляющих основную проблему топической диагностики. Описаны случаи выявления опухолей с размерами до 3 мм. Кроме того, использование сцинтиграфии с меченым октреотидом помогает определить рецепторный статус опухоли, радикальность оперативного лечения и прогнозировать эффективность возможной терапии аналогами соматостатина.

Лечение (см. ниже).

ГЛЮКАГОНОМА (или опухоль Маллисона) представляет собой нейроэндокринную опухоль из α -клеток островков поджелудочной железы, вырабатывающую избыточное количество глюкагона.

Эпидемиология. Глюкагономы встречаются очень редко и составляют 2–13% от всех клинически выявляемых нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Возраст больных на момент постановки диагноза варьирует от 19 до 78 лет. 85% больных составляют женщины старше 50 лет.

Этиология. Причина глюкагономы неизвестна.

Патогенез. Патогенез глюкагономы обусловлен в основном гиперпродукцией глюкагона и опухолевой прогрессией. Вследствие гиперглюкагонемии происходит стимуляция гликонеогенеза и усиление распада гликогена (гликогенолиз), что ведет к нарушению углеводного обмена. В результате нарушения обмена аминокислот возникают изменения со стороны кожи — некротическая мигрирующая эритема с болью и зудом.

Патологическая анатомия. Наиболее часто глюкагонома локализуется в хвосте или теле поджелудочной железы. Средние размеры

выявляемых опухолей составляют более 7 см в диаметре, что обусловлено запоздалой диагностикой вследствие малосимптомного характера развития заболевания. Около 80% имеют злокачественное течение. Метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, печень, позвоночник.

Помимо глюкагона, опухолевые клетки могут продуцировать гастрин, соматостатин, ВИП, а также инсулин. Описаны смешанные глюкагон-ВИП-секретирующие опухоли со смешанным синдромом глюкагономы-виомы. По мере роста и развития опухолей наблюдается их секреторная трансформация с развитием вторичных и третичных синдромов, например, с переходом в синдром гастриномы.

Клиническая картина. Клинически глюкагонома проявляется синдромом Маллисона, который включает СД, дерматит, тромбоз глубоких вен, депрессивный синдром. Сахарный диабет встречается у больных глюкагономой в 90% случаев. Как правило, диабет имеет легкое течение. Ремиссия заболевания, вызванная лечением, приводит к нормализации углеводного обмена. Характерное для глюкагономы поражение кожных покровов — некротическая мигрирующая эритема проявляется полиморфными высыпаниями, сопровождающимися болью и зудом. Высыпания «ползущего» характера в виде эритематозных пятен и папул кольцевидной формы, трансформирующиеся впоследствии в пузырьки и корки, локализуются в области спины, живота, бедер, промежности. Зачастую отмечается присоединение вторичной инфекции (рис. 6.1, см. вклейку). Практически всегда, наряду с кожными высыпаниями, наблюдается поражение слизистых оболочек: ангулярный хейлит, стоматит и глоссит.

У 56% пациентов наблюдается снижение массы тела вплоть до кахексии. Повышенная коагуляция крови способствует развитию тромбозов глубоких вен нижних конечностей с опасностью возникновения тромбоэмболии легочной артерии. В ряде случаев отмечаются выраженные диспептические расстройства: анорексия, тошнота, рвота, диарея, запоры. Нарушения со стороны ЦНС проявляются атаксией, деменцией, ускорением сухожильных рефлексов, атрофией

зрительного нерва. Нередко диагностируется депрессивный синдром.

Лабораторные данные. При лабораторном обследовании у больных с глюкагономой выявляются значительное (более 500 пг/мл) повышение содержания глюкагона в сыворотке крови. (В норме его референтные значения составляют 50–200 пг/мл.) Нередко выявляется параллельное повышение концентрации и других гормонов — ВИП, инсулина, панкреатического полипептида, гастрина. Характерно наличие гипохолестеринемии, гипоальбуминемии, гипоаминоацидемии, нормохромной анемии, низкое содержания цинка в сыворотке крови, гипергликемия.

Способы топической диагностики глюкагономы практически аналогичны: УЗИ, КТ, МРТ, ангиографическое исследование. При этом не существует каких-либо специфических признаков, характерных исключительно для данной опухоли. Более высокой чувствительностью и точностью обладает скинтиграфия с меченым октреотидом, информативность которой для глюкагономы приближается к 100%.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз глюкагономы устанавливают на основании клинической картины, высокого уровня глюкагона в крови, превышающего норму в большинстве случаев в 5–10 раз, наличия гипоаминоацидемии и данных топической диагностики. Патогномичным для глюкагономы является повышение уровня глюкагона более 1000 нг/мл (норма менее 200 нг/мл).

Дифференциальный диагноз проводят с гиперглюкагонемией, которая может возникать при хронической печеночной и почечной недостаточности, акромегалии, синдроме Кушинга, остром панкреатите, сепсисе, длительном голодании. В отличие от гиперглюкагономии при глюкагономе, в приведенных случаях уровень глюкагона в крови обычно повышен умеренно.

Лечение (см. ниже).

Прогноз. В основном прогноз неблагоприятный.

ВИПОМА представляет собой параэндокринную опухоль поджелудочной железы, продуцирующую ВИП, избыток которого приводит к разветвлению клинического синдрома

Вернера—Моррисона (или панкреатической холеры).

Этиология и патогенез. Заболевание описано J. Verner и A. Morrison в 1974 г. В большинстве случаев ВИПомы являются проявлениями синдрома Вернера и имеют множественный характер. Средние размеры опухолей составляют от 3,5 до 8 см в диаметре. Нередко ВИПомы являются мультигормональными, продуцируя, кроме ВИП и его предшественников, также панкреатический полипептид, инсулин, соматостатин, нейротензин, глюкагон, кальцитонин. В 50–60% случаев отмечается злокачественное течение. Опухолевые клетки чаще всего метастазируют в печень и регионарные лимфатические узлы.

Избыточное образование ВИП способствует снижению системного артериального давления, расслаблению гладкой мускулатуры желудка и желчного пузыря, ингибированию секреции желудочного сока. Гормон оказывает секретиноподобное действие на экзокринную функцию поджелудочной железы, усиливая выделение бикарбонатов и воды, стимулирует выраженную экскрецию жидкости и электролитов тонкой кишки. Все эти биологические действия ВИП при его избытке приводят к выраженной диарее, гипо- или ахлоргидрии и как следствие — к гипокалиемии, гипомагниемии, метаболическому ацидозу и обезвоживанию организма.

Клиническая картина. Основным клиническим проявлением синдрома Вернера—Моррисона является постоянная или интермиттирующая диарея, приводящая к обезвоживанию организма. У некоторых больных отмечаются приливы в области верхней части тела, пятнистая эритематозная сыпь.

Диагноз. Диагноз ВИПом основан на обнаружении секреторной диареи (не менее 0,7 л/сут в течение 3 нед.), повышении уровня ВИП более 60 пмоль/л (при норме до 20 пмоль/л) и выявлении опухоли. Характерным является низкое содержание в сыворотке крови калия (менее 2,5 ммоль/л), бикарбонатов (< 15 ммоль/л). В топической диагностике ВИПом традиционно основное место отводится УЗИ, КТ, МРТ и селективной целиако- и мезентерикографии, а также скинтиграфии с Октреосканом.

СОМАТОСТАТИНОМА — это D-клеточная опухоль, секретирующая соматостатин и локализуемая, как правило, в поджелудочной железе, но может также встречаться в двенадцатиперстной кишке, желчевыводящих путях, в бронхах. Это связано с плюрипотентностью D-клеток. Помимо соматостатина, эти опухоли могут продуцировать и другие гормоны (гастрин, глюкагон, ВИП, инсулин, панкреатический полипептид, кальцитонин, АКТГ).

Эпидемиология. Патология встречается редко — заболеваемость составляет 1 случай на 40 млн населения в год. Размеры опухолей колеблются от 2 до 10 см. В большинстве случаев опухоль является злокачественной, хотя рост ее достаточно медленный. Озлокачествление и метастазирование при панкреатической локализации соматостатиномы наблюдается в 90% случаев, а при дуоденальной — в 50%. Дуоденальные соматостатиномы чаще всего развиваются в ампулярно-периампулярной области и представляют собой выбухающие внутрислизистые или подслизистые образования, иногда грибовидно растущие в просвет кишки.

Клиническая картина. Наряду с неспецифической симптоматикой (слабость, снижение работоспособности, боли в животе) в клинической картине заболевания можно выделить ряд проявлений, связанных непосредственно с гиперсоматостатинемией:

- сахарный диабет, встречающийся практически в 100% случаев. Нарушение углеводного обмена имеет относительно легкое течение, что обусловлено сочетанным угнетением секреции как инсулина, так и контринсулярных факторов — глюкагона и СТГ;
- стеаторея и диарея, обусловленные внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы, угнетением выработки секретина, холецистокинина;
- ахлоргидрия, вызванная снижением секреции гастрина и уменьшением выработки соляной кислоты;
- диспепсия (отрыжка, рвота, боли в животе) связана со снижением активности желудочного пищеварения, ахлоргидрией, снижением секреции желчи и внешнесекреторной

недостаточностью поджелудочной железы, нарушением кишечной моторики;

- потеря массы тела, связанная с развитием синдрома мальабсорбции и снижением аппетита;
- желчнокаменная болезнь, обусловленная снижением моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря и развивающимся холестаазом;
- нормоцитарная, нормохромная или микроцитарная сидеропеническая анемия, возникающая вследствие торможения синтеза эритропоэтина или всасывания железа.

При лабораторном обследовании у больных соматостатиномой выявляется значительное (до 10 000 пмоль/мл) повышение уровня соматостатина (при норме до 50 пмоль/мл). Из нагрузочных тестов используется проба с толбутамолом, который в норме стимулирует продукцию инсулина, не влияя на секрецию соматостатина. У больных с соматостатиномой в ответ на введение препарата наблюдается преимущественное повышение уровня соматостатина.

Диагноз. Алгоритм топической диагностики сходен с таковыми при обследовании больных с другими апудомами (УЗИ, КТ, МРТ, дуоденоскопия).

Лечение (см. ниже).

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ПОЛИПЕПТИДОМА представляет собой островково-клеточную опухоль, продуцирующую панкреатический полипептид. Клиническая картина стертая. В ряде случаев наблюдаются неспецифические симптомы: боли в животе, похудение, диарея, реже — желудочно-кишечные кровотечения, желтуха. Увеличенное содержание в крови панкреатического полипептида (норма до 100 пмоль/л) является неспецифическим маркером опухоли, так как может наблюдаться и при других НЭО. Поэтому для диагностики активно используются иммуногистохимические исследования с выявлением секреции панкреатического полипептида и нейроспецифической энolahзы.

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ. Основными секреторными продуктами карциноидных опухолей являются биогенные амины

(адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, серотонин). Серотонин синтезируется из триптофана с последующим превращением под влиянием моноаминоксидазы в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-ГИУК). У здоровых лиц примерно 99% триптофана идет на синтез никотиновой кислоты и только 1% на синтез серотонина. При карциноидных опухолях происходит смещение в сторону синтеза серотонина и 5-ГИУК (рис. 6.2).

Этиология и патогенез. Карциноидные опухоли с различным местом локализации в ЖКТ существенно отличаются по клинической симптоматике, что связано с топическими особенностями превращения и продукции биогенных аминов. Так, в карциноидах, происходящих из передней части пищеварительной трубки, отсутствует декарбоксилаза ароматических кислот, в норме превращающая 5-гидрокситриптофан в серотонин, поэтому вместо серотонина опухоли этой подгруппы продуцируют 5-гидрокситриптофан.

В силу особенностей генной экспрессии данные новообразования отличаются атипичным карциноидным синдромом и высокой эктопической гормональной активностью, продуцируя в кровь разнообразные полипептидные гормоны (АКТГ, субстанцию P, нейротензин, брадикинин, тахикинины, калликреин). Атипичный карциноидный синдром характеризуется продолжительными (до нескольких часов) приступами с багровым окрашиванием кожи, акроцианозом верхних конечностей, головными болями, слезотечением, развитием гипотонии, бронхообструктивного синдрома. Синтезируемый карциноидами гистамин вызывает атипичные приливы и кожный зуд, а также развитие язвенных поражений слизистой двенадцатиперстной кишки. В ряде случаев, при наличии у пациента хронического атрофического гастрита и гиперплазии энтерохромаффинных клеток, гистамининдуцированные приливы проявляются пятнистым, ярко-красным окрашиванием кожи. Развитию бронхоспазма способствует действие брадикининов и тахикининов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов и локальный отек. Калликреин действует как сильный вазодилататор, способствуя

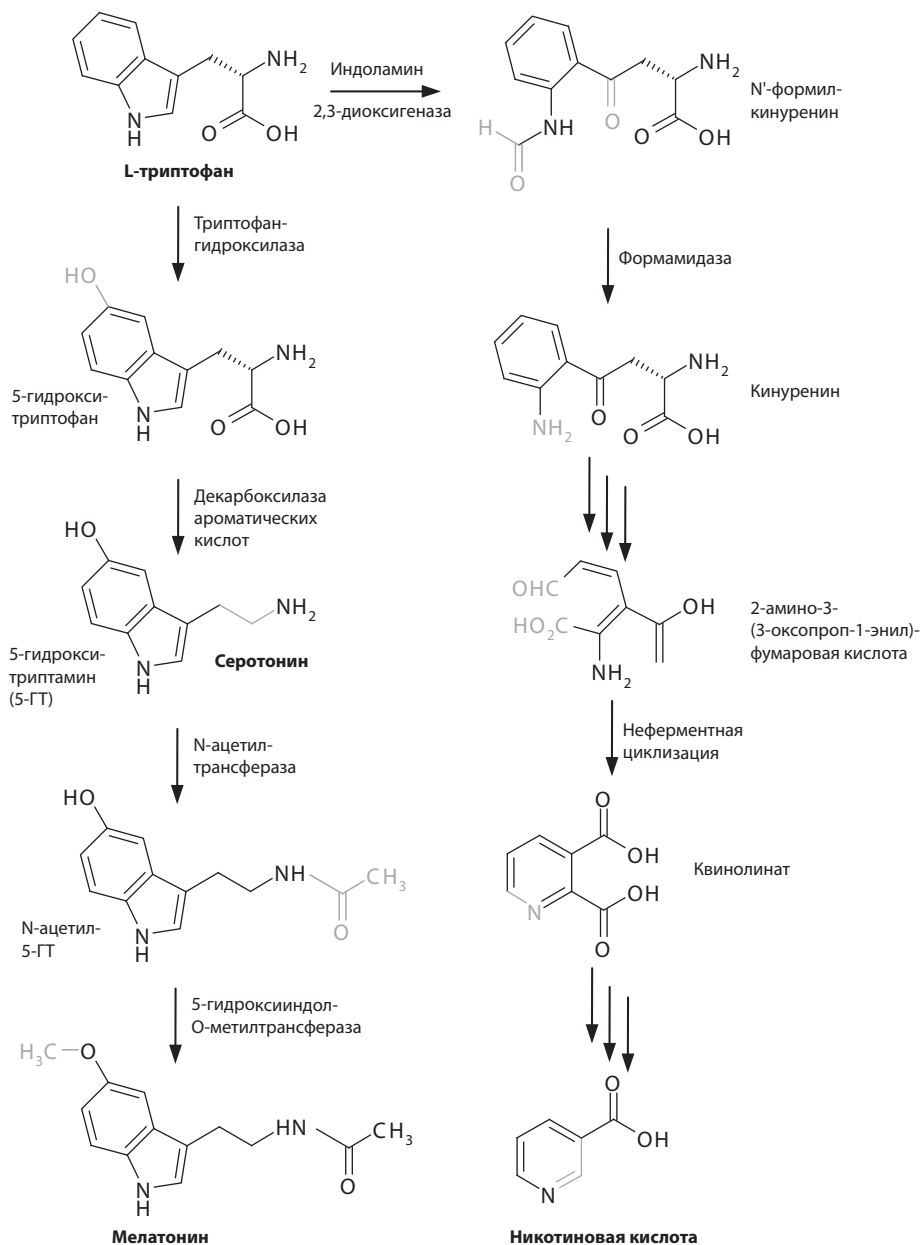


Рис. 6.2. Схема синтеза биогенных аминов

усилению перистальтики и секреции кишечника. Преимущественной областью метастазирования этих опухолей являются кости.

Классификация. Для систематизации карциноидов, выявленных в различных органах, E. Williams и соавт. в 1963 г. предложили классификацию по эмбриологическому происхождению, согласно которому карциноидные опу-

холи подразделяли на исходящие: из передней кишки (опухоли, поражающие дыхательные пути, тимус, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, билиарные пути и желчный пузырь), средней кишки (с вовлечением тощей, подвздошной кишки и правой половины толстого кишечника) и задней части пищеварительной трубки (опухоли,

локализирующиеся в поперечной, левой ободочной, сигмовидной и прямой кишке).

Клиническая картина. Диарея при карциноидном синдроме обусловлена поступательным нарушением секреции и повышением моторики ЖКТ и первоначально носит периодический характер. По мере развития лимфангиоэктазии кишечника и избыточного бактериального роста диарея может стать постоянной (стул у таких больных может быть до 20–30 раз в сутки). Клинически она сопровождается схваткообразными болями в животе, тошнотой, рвотой и не облегчается воздержанием от приема пищи.

Карциноидные опухоли, образующиеся из энтерохромаффинных клеток средней кишки, отличаются высоким содержанием серотонина и способностью синтезировать вазоактивные вещества (кинины, простагландины, нейропептид К, субстанцию Р), выброс которых связывают с развитием типичных приливов. Типичный прилив при классическом карциноидном синдроме начинается внезапно и проявляется розовым или красным окрашиванием кожи лица и верхней части туловища, длящимся несколько минут. Такие приливы могут возникать многократно и провоцироваться приемом алкоголя или содержащей тирамин пищи (шоколад, орехи, бананы). В отличие от менопаузальных приливов, они сухие и не сопровождаются потоотделением (рис. 6.3, см. вклейку).

Серотонин стимулирует секрецию и перистальтику ЖКТ, рост фибробластов и фиброгенез, вызывая развитие эндокардиального фиброза с отложением карциноидных бляшек на створках трехстворчатого клапана, клапана легочной артерии. Это приводит к формированию недостаточности правого предсердно-желудочкового (трикуспидального) клапана и стенозу легочной артерии исключительно за счет прямого действия серотонина (синдром Хедингера). Кроме того, наблюдается интраабдоминальный и ретроперитонеальный фиброз, тромбоз мезентериальных сосудов и вен, болезнь Пейрони, карциноидная артропатия.

Преимущественное превращение триптофана в серотонин приводит к торможению образования никотиновой кислоты, снижению синтеза белка, гипоальбуминемии и развитию

пеллагры, которая проявляется кожной сыпью, глосситом, стоматитом, спутанностью сознания.

Таким образом, клиническая симптоматика данной группы новообразований проявляется классическим карциноидным синдромом, который характеризуется приливами (в 95% случаев), диареей (70%), болями в животе (40%), поражением сердечных клапанов (40%), телеангиэктазиями (25%), одышкой (15%) и пеллагрой (5%). Следует отметить, что системные проявления карциноидного синдрома могут быть обусловлены снижением фильтрационной способности печени (например, в результате ее метастатического поражения), которая в норме эффективно метаболизирует серотонин и другие биогенные амины, поступающие в портальный кровоток.

В карциноидах, возникающих из эмбриональной зоны задней кишки, отсутствует механизм превращения триптофана в серотонин и его метаболиты. Поэтому эти опухоли редко содержат серотонин или 5-гидрокситриптофан, не сопровождаются карциноидным синдромом, но могут секретировать множество желудочно-кишечных гормонов и очень редко метастазируют в кости. Большинство опухолей средней и задней пищеварительной трубки считаются функционально неактивными.

Интенсивность метастазирования карциноидов непосредственно зависит от их размеров: при диаметре опухоли менее 1 см метастазы выявляются в 5% случаев, при ее размерах более 2 см — у 90% больных. Преимущественным органом для метастазирования является печень, кости поражаются значительно реже.

Диагноз. Клинические симптомы при карциноидах в 90% случаев отсутствуют до возникновения осложнений или до развития метастазов в печени. Поэтому в большинстве случаев диагностика первичной опухоли и метастазов затруднена. Для лабораторной диагностики карциноидных опухолей практикуется определение неспецифических и специфических маркеров. К первым относятся: хромогранины А и В, секретогранины II–VI, панкреатический полипептид, человеческий хориогонадотропин (α/β -субъединицы), карциноэмбриональный

антиген, нейроспецифическая энолаза, антиген Leu7, протеин S100 и др.

Уровень хромогранина А в сыворотке крови повышается при любых видах НЭО поджелудочной железы и ЖКТ, поэтому определение данного гликопротеина может быть использовано для скрининговых исследований. Содержание хромогранина А в крови более 10 нмоль/л убедительно подтверждает наличие НЭО, тогда как превышение его уровня более 75 нмоль/л свидетельствует о наличии метастазов и неблагоприятном прогнозе заболевания. (Следует помнить, что у больных с почечной недостаточностью, хроническим атрофическим гастритом типа А, а также при приеме ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы уровень хромогранина А может быть несколько повышен.)

В качестве специфических маркеров для диагностики карциноидных опухолей используются определение уровня гистамина, серотонина и его метаболитов (N-метилгистамина, 1-метилгистамина) в моче, суточной экскреции 5-ГИУК, исследование содержания субстанции Р, нейрокинина А и нейропептида К в плазме крови. При определении 5-ГИУК в суточной моче ложноположительный результат могут спровоцировать противокашлевые средства, шоколад и некоторые фрукты (бананы, авокадо), ложноотрицательный — аспирин, леводопа и фенотиазиды.

Для топической диагностики карциноидных опухолей, как и других видов НЭО, используются рентгенологические, эндоскопические методы, УЗИ, КТ и МРТ, сцинтиграфия, селективная ангиография. Чувствительность УЗИ органов брюшной полости в диагностике «нефункционирующих» нейроэндокринных опухолей невелика и варьирует от 15 до 64%. В последнее время для обнаружения НЭО поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки широко используется эндоскопическое трансдуоденальное УЗИ с возможностью забора биопсийного материала из патологического очага, что повышает чувствительность исследования до 100%.

Информативным является использование метода спиральной КТ с контрастным усилением, чувствительность которого достигает 80%.

Чувствительность же МРТ для верификации локализации первичной опухоли уступает КТ и составляет 20–30%. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) помогает определить распространенность опухолевого процесса, темп роста и агрессивность новообразований. Специфичным для НЭО методом диагностики первичной опухоли и распространенности опухолевого процесса является сцинтиграфия с меченым октреотидом (^{111}In -пентриотидом), Октреосканом, чувствительность которого достигает 90%. (Данная методика позволяет выявить опухоли диаметром более 1 см.)

Лечение. Морфологическая верификация нейроэндокринного характера опухоли принципиально важна для выбора лечебной стратегии. Благоприятный прогноз делает оправданным хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей даже при наличии отдаленных метастазов. Тактика лечения больных с НЭО заключается в предоперационной медикаментозной коррекции проявлений заболевания, хирургическом удалении или уменьшении массы опухоли с удалением метастазов как в лимфатических узлах, так и в печени, или редукции последних с помощью химиоэмболизации печеночной артерии либо радиочастотной абляции и в медикаментозном контроле симптомов заболевания у неоперабельных больных.

Наиболее эффективным методом лечения больных с НЭО является радикальное хирургическое удаление первичной опухоли. Поскольку НЭО отличаются медленным ростом, то рекомендуется проведение органосохраняющих (энуклеация опухоли, проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы) и паллиативных операций, направленных на уменьшение объема опухолевой ткани.

Возможности химиотерапии в лечении больных со злокачественными НЭО весьма ограничены. Моно- и полихимиотерапия может проводиться только в случаях быстрого роста опухоли и низкой степени ее дифференцировки. Для химиотерапии рекомендуется использовать следующие препараты: стрептозоцин, эпирубицин, доксорубицин, хлорозотоцин, 5-фторурацил. Применяются различные комбинации

указанных препаратов с хорошим эффектом. Так, комбинация стрептозотоцина и доксорубина считается наиболее эффективной при хорошо дифференцированных эндокринных опухолях. При неоперабельных инсулиномах показано использование диазоксиды и стрептозотоцина, которые могут ослабить клинические симптомы и уменьшить размер опухоли. При карциноидах эффективность химиотерапии гораздо ниже и не превышает 10%.

Применение интерферона- α при лечении карциноидных опухолей способствует ослаблению приливов (в 50% случаев), уменьшению диареи (65%) и нормализации биохимических маркеров опухоли (в 44% случаев). Эффективность новой пролонгированной лекарственной формы препарата (пегилированный интерферон) при НЭО нуждается в дополнительных клинических исследованиях.

В последние годы при лечении НЭО в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии активно используются аналоги соматостатина пролонгированного действия (Сандостатин ЛАР, Соматулин Аутожел, Октреотид-депо, Октреотид-лонг). У 60% больных, получающих лечение аналогами соматостатина, отмечается положительная динамика: уменьшение частоты и выраженности приливов, а также нормализация или уменьшение диарейного синдрома. Значительно снижается содержание хромогранина А в крови и 5-ГИУК в суточной моче. Использование аналогов соматостатина у больных с островково-клеточными опухолями способствует профилактике гипогликемии при инсулиноме, заживлению язвенных процессов при гастриноме, уменьшению выраженности некротических кожных повреждений при глюкагономе, исчезновению диареи при ВИПо. Кроме того, препараты этой группы обладают антипролиферативным действием, блокируя опухолевый рост. При высокой степени злокачественности НЭО, значительном повышении уровней хромогранина А и соответствующих гормонов рекомендуется использовать высокие дозы октреотида в сочетании с приемом интерферона- α или химиотерапией.

В качестве симптоматического лечения используют блокаторы 5-гидрокситриптаминовых рецепторов (метисергид, кетансерин, ципрогептадин).

Перспективным направлением является внедрение в клиническую практику радионуклидной терапии октреосканом с направленным использованием высоких кумулятивных доз (20 Gbq). Внедряясь в опухолевые клетки, радиоактивный октреотид подавляет их секреторное и пролиферативное действие, блокируя таким образом опухолевую активность и существенно увеличивая выживаемость пациентов.

Прогноз. Прогноз заболевания зависит от времени постановки диагноза, локализации опухоли, размеров первичного очага, наличия или отсутствия региональных и отдаленных метастазов, а также эффективности лечебных мероприятий. При отсутствии метастазирования первичной опухоли 5-летняя выживаемость составляет около 90%, при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов — 64%, при метастатическом поражении печени — 18%. Отмечено, что диссеминированная стадия опухолевого процесса является независимым фактором неблагоприятного прогноза жизни больных с НЭО.

Литература

- Гуревич Л.Е.* Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6. — № 4. — С. 193–201.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др.* Клиника и диагностика эндокринных нарушений. — М., 2005. — С. 198–214.
- Дзеранова Л.К., Михайлова Д., Рожинская Л.Я.* Нейроэндокринные опухоли // Врач. — 2009. — № 5. — С. 10–15.
- Калинин А.В.* Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология. — 2008. — № 264.
- Кубышкин В.А., Буриев И.М., Абдулкеримов З.А. и др.* Нейроэндокринные «нефункциональные» опухоли поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2004. — № 3. — С. 4–9.
- Кузин Н.М., Егоров А.В.* Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Медицина, 2001. — 206 с.

- Потемкин В.В.* Клиника и лечение инсулиномы // Рос. мед. журн. — 2002. — № 2.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 458–470.
- Потемкин В.В., Старостина Е.Г.* Неотложная эндокринология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 394 с.
- Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я., Тольпаков А.Н.* Клинико-генетические характеристики синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 и принципы его лечения // Фарматека. — 2010. — № 3. — С. 50–55.
- Симоненко В.Б.* Нейроэндокринные опухоли. — М.: Медицина, 2003. — 214 с.
- Caplin M., Kvols L.* Handbook of neuroendocrine tumours. Their current and future management. — Biosciettifica, 2006. — P. 217.
- Simon P., Spilcke-Liss E., Wallaschofski H.* Endocrine tumors of the pancreas // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 35. — P. 431–447.

Глава 7

Заболевания надпочечников

7.1. Краткие анатомо-физиологические данные (В.И. Кандрор)

Надпочечные железы располагаются в забрюшинном пространстве у верхнемедиальной поверхности почек. Масса каждого надпочечника у здорового взрослого человека (около 4 г) не зависит от пола и массы тела. Надпочечники имеют пирамидальную форму и состоят из двух тканей, различающихся происхождением, строением и функцией: наружного коркового и внутреннего мозгового вещества. Корковое вещество происходит из мезенхимальных клеток целомической полости, тогда как мозговое — из клеток нервного гребешка.

Впервые надпочечники удается различить у 6–8-недельного плода. Вскоре они быстро увеличиваются, и к середине беременности их размер у плода превышает размер почек. Корковое вещество надпочечников плода состоит из крупной фетальной зоны, окруженной тонким слоем клеток так называемой дефинитивной зоны. Фетальная зона постепенно дегенерирует и концу первого года жизни полностью исчезает, а клетки дефинитивной пролиферируют. К концу периода полового созревания надпочечники достигают окончательных размеров. У взрослого человека корковое вещество занимает около

90% всей надпочечниковой ткани. К 3-летнему возрасту в корковом веществе формируются три отдельные зоны: наружная — клубочковая, средняя — пучковая и внутренняя — сетчатая. Клубочковая зона, расположенная непосредственно под капсулой, занимает примерно 15% объема коркового вещества, и ее размеры зависят от потребления натрия. Клетки клубочковой зоны собраны в сферические гнезда, невелики, а их ядра меньше, чем ядра клеток других зон.

На долю пучковой зоны приходится около 75% объема коркового вещества. Клетки этой зоны формируют радиальные пучки, разделенные фиброзной тканью. Сетчатая зона четко отграничена как от пучковой, так и от мозгового вещества надпочечников. Она содержит клетки неправильной формы с относительно небольшим количеством липидов.

Мозговое вещество состоит из так называемых хромаффинных клеток (окрашивающихся дихроматом калия в коричнево-черный цвет). Еще Броун-Секар в середине XIX в. показал, что удаление надпочечников несовместимо с жизнью. Это обусловлено отсутствием именно коркового вещества, так как хромаффинная ткань широко представлена в организме и вне надпочечников (рис. 7.1).

Кровоснабжение надпочечников осуществляется по многим мелким артериям, отхо-

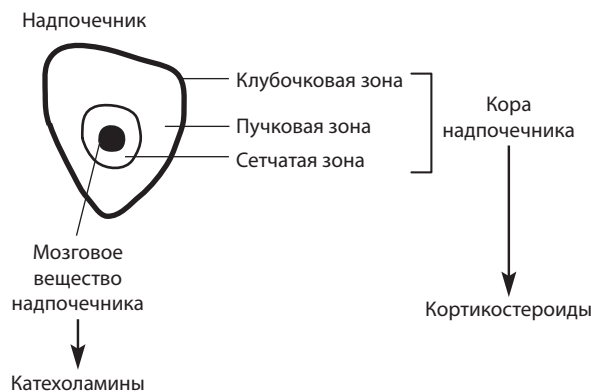


Рис. 7.1. Схематическое строение надпочечника человека

дящим от аорты, нижних чревных, почечных и межреберных стволов. Они образуют под капсулой сплетение артериол, откуда отходят радиальные капилляры вглубь коркового вещества. В сетчатой зоне формируется синусоидальное венозное сплетение, откуда кровь, проходя через мозговое вещество, поступает в центральную надпочечниковую вену, а затем в нижнюю полую (справа) и почечную вену (слева).

Ветви чревного нерва образуют сплетение вдоль медиальной поверхности надпочечников, проходят сквозь корковое вещество к мозговому, где непосредственно регулируют секреторные процессы.

Синтез, секреция и метаболизм кортикостероидов. Кора надпочечников вырабатывает стероидные гормоны трех видов: глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон), минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон) и половые стероиды (в основном андрогены). Основой всех стероидных гормонов является циклопентанпергидрофенантрен, т.е. химическая структура из трех циклогексановых и одного цикlopentanового кольца (рис. 7.2). Эстрогены содержат 18 углеродных атомов (C_{18}), андрогены — 19 (C_{19}), а глюко-, минералокортикоиды и прогестины — 21 (C_{21}).

Предшественником всех стероидных гормонов служит холестерин. Основная его часть поступает в надпочечники из плазмы в ЛПНП, которые связываются со специфическими рецепторами клеточной поверхности и вместе с ними подвергаются «интернализации». В лизосомах

клеток происходит гидролиз ЛПНП и освобождается свободный холестерин. В клетках надпочечников холестерин может синтезироваться и *de novo* из ацетил-КоА. Не исключено также поглощение клетками холестерина в составе ЛПВП через специальные рецепторы.

Скорость стероидогенеза в надпочечниках лимитируется транспортом свободного холестерина из цитоплазмы к внутренней мембране митохондрий, где он под действием 20,22-десмолазы ($P450_{sec}$) превращается в прегненолон. Основную роль в этом транспорте играет так называемый *белок острой регуляции стероидогенеза (STAR)*. В разных зонах коры надпочечников прегненолон подвергается различным превращениям. В клубочковой зоне он преобразуется в основном в прогестерон и далее в 11-дезоксикортикостерон (ДОК), а в пучковой и сетчатой — в 17α -гидроксипрегненолон, служащий предшественником кортизола и половых стероидов. На пути синтеза кортизола (соединения F) из 17α -гидроксипрегненолона образуется 17α -гидроксипрогестерон, который последовательно гидроксилируется 21- и 11β -гидроксилазами в 11-дезоксикортизон (соединение S).

Основным продуктом клубочковой зоны является альдостерон, путь синтеза которого включает промежуточные этапы образования прогестерона, ДОК, кортикостерона (соединения В) и 18-гидроксикортикостерона. Последний под действием митохондриальной 18-гидроксилазы приобретает альдегидную группу. Этот фермент присутствует только в клубочковой зоне. С другой стороны, в ней отсутствует 17α -гидроксилаза, и поэтому не образуется кортизол. ДОК может синтезироваться во всех трех зонах, но наибольшее его количество вырабатывается в пучковой зоне.

К половым стероидам, продуцируемым клетками сетчатой зоны, принадлежат слабые андрогены дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭАС), андростендион (и его 11β -аналог), а также тестостерон. Все они образуются из 17α -гидроксипрегненолона. Количественно преобладают ДГЭА и ДГЭАС. Тестостерон, равно как и эстрогены (эстрон и эстрадиол), образуются в очень не-

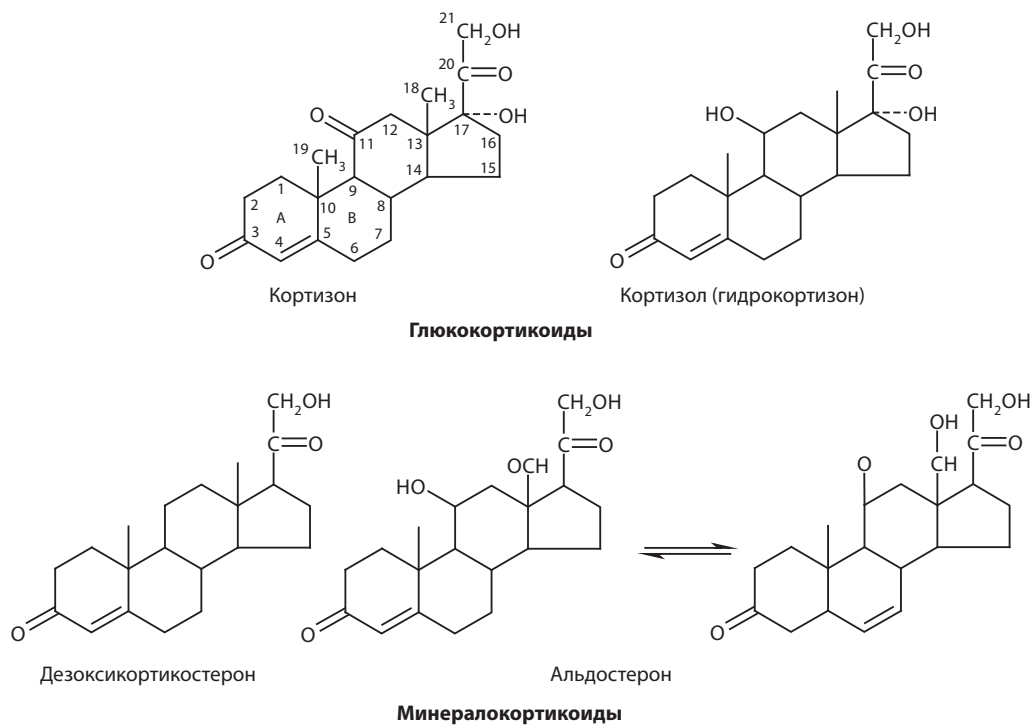


Рис. 7.2. Гормоны коркового вещества надпочечников

больших количествах. Однако в подкожной жировой ткани, волосяных фолликулах и молочных железах надпочечниковые андрогены могут служить дополнительным источником эстрогенов. В фетальной зоне коры надпочечников отсутствует 3β -гидроксистероиддегидрогеназа и проявляет высокую активность сульфотрансфераза. Поэтому ее основными продуктами являются ДГЭА и ДГЭАС, которые в плаценте ароматизируются с образованием эстрогенов. Таким образом, большинство материнских эстрогенов при беременности косвенно продуцируются плодом. Главные этапы синтеза кортикостероидов, участвующие в этом процессе ферменты и внутриклеточные места образования отдельных продуктов показаны на рис. 7.3.

Секреция кортизола пучковой зоной коры надпочечников достигает 10–20 мг/сут, а секреция альдостерона клубочковой зоной — 100–150 мкг/сут. В наибольшем количестве (более 200 мг/сут) попадают в кровь надпочечниковые андрогены (ДГЭА, ДГЭАС и андростендион).

У женщин в пременопаузе более 50% циркулирующих андрогенов имеют надпочечниковое происхождение. У мужчин основная доля андрогенов продуцируется яичками; однако избыток надпочечниковых андрогенов может иметь клиническое значение и у мужчин.

В плазме крови кортикостероиды присутствуют в основном в связанном с белками виде. Так, на долю связанного кортизола приходится 90–93% циркулирующего в крови гормона. Примерно 80% его находится в комплексе со специфическим α_2 -глобулином (кортикостероидсвязывающим глобулином, транскортином), обладающим наибольшим сродством к кортизолу. Существенно меньшее количество гормона связано с альбумином и совсем незначительное — с другими белками плазмы. Транскортин синтезируется в печени. Он представляет собой гликопротеин, состоящий из 383 аминокислотных остатков (молекулярная масса около 50 000 Да). В норме его концентрация в плазме составляет примерно 26 мг% (700 нмоль/л). У женщин к концу беременности до 25% свя-

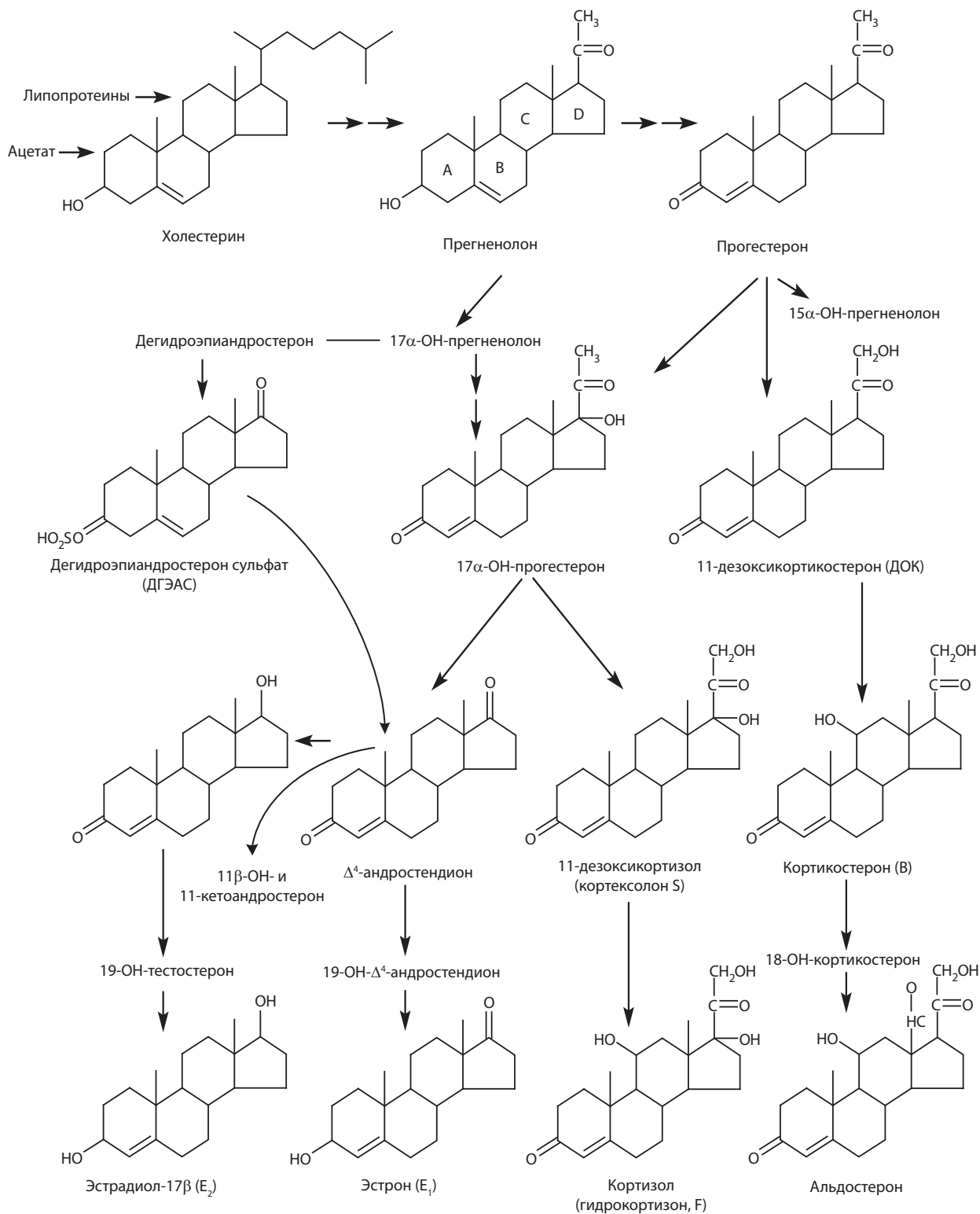


Рис. 7.3. Основные стадии синтеза кортикостероидов

занного с транскортином стероида представлено прогестероном. Уровень транскортина в плазме регулируется различными (в том числе гормональными) факторами. Эстрогены и тиреоидные гормоны повышают содержание этого белка, тогда как глюкокортикоиды тормозят его синтез. При беременности уровень транскортина возрастает в 2–3 раза, что необходимо иметь в виду при трактовке повышенного содержания общего кортизола в плазме беременных женщин. Генетические колебания уровня транскортина обычно не сопровождаются клиническими проявлениями гипер- или гипокортицизма.

В отличие от кортизола и ряда других стероидов, альдостерон слабо взаимодействует с белками плазмы. В физиологических условиях до 50% альдостерона присутствуют в плазме в свободном виде. Надпочечниковые андрогены, за исключением тестостерона, связываются преимущественно с альбумином. Тестостерон же практически полностью (на 98%) специфически взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), концентрация которого в плазме возрастает под влиянием эстрогенов и тиреоидных гормонов и снижается под действием тестостерона и гормона роста.

Стероидные гормоны фильтруются в почечных клубочках, но почти целиком (95% кортизола и 86% альдостерона) реабсорбируются в канальцах. Экскреция стероидов с мочой требует их ферментативных превращений, увеличивающих растворимость гормонов в воде. Эти превращения сводятся в основном к переходу кетонных групп в карбоксильные и C_{21} -групп в кислые формы. Гидроксильные группы способны взаимодействовать с глюкокуроновой и серной кислотами, что еще больше увеличивает водорастворимость стероидов. Часть стероидных метаболитов попадает в кишечник, откуда они могут реабсорбироваться в неизменном или модифицированном виде.

Период полужизни кортизола из крови составляет 70–120 мин. За сутки в мочу попадает около 70% секретиремого гормона. Примерно 3% обнаруживается в кале. В неизменном виде экскретируется не более 1% кортизола. Главные этапы метаболизма кортизола вклю-

чают превращение C_{11} -гидроксильной группы в оксогруппу (т.е. кортизола в кортизон) под действием 11β -гидроксистероиддегидрогеназы. Последующий метаболизм кортизола и кортизона протекает одинаково. Восстановление двойной связи $C_4 = C_5$ приводит к образованию дигидрокортизола или дигидрокортизона, а последующее гидроксильное гидроксирование 3-оксогруппы — к образованию тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона. Восстановление двойной связи $C_4 = C_5$ катализируется 5β - или 5α -редуктазой. В норме преобладают 5β -метаболиты. Все тетрагидросоединения быстро конъюгируются с глюкокуроновой кислотой и выводятся с мочой. Дальнейшее восстановление 20-оксогруппы 20α - или 20β -гидроксистероиддегидрогеназой приводит к образованию α - и β -кортолов и кортолонов. Возможно также образование 20α - и 20β -гидрокортизола. При гидроксильном гидроксировании C_6 образуется 6β -гидрокортизол. При расщеплении тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона образуются C_{19} -стероиды — 11-гидрокси- и 11-оксоандростерон или этиохоланолон. Окисление C_{21} в молекулах кортолов и кортолонов приводит к образованию резко полярных метаболитов — кортоловой и кортолоновой кислот. Примерно 50% секретиремого кортизола обнаруживается в моче в виде тетрагидросоединений, 25% — кортолов и кортолонов, 10% — C_{19} -стероидов и еще 10% — кортоловой и кортолоновой кислот. Остальные метаболиты представляют собой свободные неконъюгированные стероиды (кортизол, кортизон, 6β - и $20\alpha/20\beta$ -метаболиты тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона).

Метаболизм кортизола протекает в основном в печени (а при беременности и в плаценте), но многие необходимые для этого ферменты (особенно 11β -гидроксистероиддегидрогеназа, превращающая кортизол в кортизон) присутствуют также в почках. С количественной точки зрения — это наиболее важный путь метаболизма кортизола. Описаны два изофермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы: изофермент 1-го типа экспрессируется преимущественно в печени и катализирует превращение кортизона в кортизол, тогда как изофермент 2-го типа синтезируется вместе с минерало-

кортикоидными рецепторами в почках, толстой кишке и слюнных железах. Он превращает кортизол в кортизон и тем самым препятствует связыванию кортизола с минералокортикоидными рецепторами. При недостаточности этого изофермента кортизол проявляет минералокортикоидные свойства, что имеет важное клиническое значение.

Период полужизни альдостерона в плазме не превышает 15 мин. Он также метаболизируется в печени и почках. Печень извлекает почти весь альдостерон уже при первом пассаже крови через нее. Около 35% гормона выводится в виде глюкуронида тетрагидроальдостерона, а 20% — в виде глюкуронида альдостерона. Альдегидная группа у C_{18} препятствуют действию 11β -гидроксистероиддегидрогеназы на альдостерон. Часть гормона обнаруживается в моче в виде 21-дезокситетрагидроальдостерона, который образуется из экскретируемого с желчью тетрагидроальдостерона под действием кишечной флоры и вновь всасывается в кровь. При циррозе печени и застойной сердечной недостаточности печеночный клиренс альдостерона снижается.

За один пассаж крови через печень элиминируется более 80% андростендиона и всего около 40% тестостерона. В мочу попадают в основном конъюгаты андрогенов. Небольшая их доля выводится через кишечник. ДГЭАС может экскретироваться в неизменном виде. ДГЭА и ДГЭАС подвергаются дальнейшему метаболизму путем гидроксирования C_7 и C_{16} или превращения 17-кетогруппы в 17-оксигруппу. ДГЭА необратимо трансформируется в андростендион, который способен превращаться в тестостерон (главным образом вне печени), а также в андростерон и этиохоланолон. Дальнейшее восстановление этих стероидов приводит к образованию андростандиола и этиохоландиола. В тканях-мишенях тестостерон превращается в 5α -дигидротестостерон, который необратимо инактивируется, превращаясь в 3α -андростандиол, или обратимо — в 5α -андростендион. Оба эти вещества могут трансформироваться в андростерон. Каждый из перечисленных метаболитов способен образовывать глюкурониды и сульфаты. У мужчин тестостерон и ан-

дростендион исчезают из плазмы в 2–3 раза быстрее, чем у женщин, что объясняется, вероятно, влиянием эстрогенов на уровень ГСПГ.

Физиологические эффекты кортикостероидов и механизмы их действия. Гормоны коры надпочечников влияют на различные стороны обмена веществ и многие функции организма. Уже сами названия — глюко- и минералокортикоиды — указывают на их важнейшие функции в регуляции различных сторон метаболизма.

Повышение уровня глюкозы в крови под действием глюкокортикоидов обусловлено их влиянием на углеводный, белковый и липидный обмен. В печени кортизол увеличивает активность гликогенсинтетазы и ингибирует гликогенфосфоорилазу. Активация ключевых ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоккиназы — стимулирует продукцию глюкозы и ее выход из печени в кровь. Одновременно кортизол угнетает поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью. Из-за активации липолиза в жировой ткани повышается уровень СЖК в крови, что способствует кетогенезу. Возрастает также содержание триглицеридов, но уровень холестерина ЛПВП снижается. Глюкокортикоиды облегчают действие катехоламинов и глюкагона (пермиссивный эффект), приводя к инсулинорезистентности и гипергликемии за счет распада жира и белка.

Кортизол и другие глюкокортикоиды стимулируют дифференцировку адипоцитов, влияя на ключевые дифференцировочные гены — липопроотеиновой липазы, глицерин-3-фосфатдегидрогеназы и лептина. Хроническое влияние глюкокортикоидов включает перераспределение жира в организме со стимуляцией отложения его в висцеральных тканях (центральное ожирение). Это связано, вероятно, с индукцией глюкокортикоидных рецепторов и изофермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа именно в висцеральной, а не подкожной жировой ткани.

Глюкокортикоиды угнетают деление эпидермальных клеток и синтез ДНК в них, тормозят синтез коллагена в соединительной ткани, вызывают атрофию «фазических» мышечных волокон, тормозят синтез белка в мышцах

и усиливают его распад, угнетают функцию остеобластов, снижают всасывание кальция в кишечнике и увеличивают его экскрецию почками. Хотя *in vitro* глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию гена гормона роста, линейный рост скелета тормозится вследствие, очевидно, катаболического эффекта этих гормонов в соединительной ткани, мышцах и костях, а также противодействия эффекту ИФР-1. В результате увеличивается выход аминокислот в кровь. Острое действие глюкокортикоидов проявляется избирательным повышением уровня аминокислот с разветвленной цепью в плазме, а хроническое — повышением уровня только аланина (основного субстрата глюконеогенеза). Во время беременности глюкокортикоиды стимулируют синтез белков сурфактанта, способствуя внутриутробному созреванию легочной ткани.

Механизмы возрастания артериального давления под влиянием глюкокортикоидов включают повышение чувствительности гладкомышечной оболочки сосудов к прессорным агентам (катехоламинам и ангиотензину II) и снижение ее чувствительности к сосудорасширяющему действию оксида азота. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют синтез ангиотензиногена в печени. Действуя через минералокортикоидные рецепторы в дистальных отделах нефрона, кортизол может вызывать задержку натрия и потерю калия. Глюкокортикоиды повышают и внутриглазное давление.

Важнейшее значение имеет противовоспалительное действие глюкокортикоидов и их влияние на иммунную систему. Эти гормоны остро снижают число эозинофилов и лимфоцитов (преимущественно Т-клеток) в периферической крови, стимулируя их перемещение в селезенку, лимфоузлы и костный мозг. Число нейтрофилов, напротив, увеличивается. Кроме того, глюкокортикоиды угнетают синтез иммуноглобулинов и индуцируют апоптоз лимфоцитов. Торможение продукции цитокинов связано с нарушением эффектов NF-κB, играющего критическую роль в транскрипции цитокиновых генов. Помимо этого, глюкокортикоиды препятствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги, угнетают фагоцитоз и обладают

цитотоксической активностью. Они подавляют местные воспалительные реакции, противодействуя гистамину и активаторам плазминогена. Индуцируя синтез липокортина, ингибирующего фосфолипазу А, глюкокортикоиды нарушают синтез простагландинов.

Среди эндокринных эффектов глюкокортикоидов необходимо отметить их ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему. Они ингибируют не только секрецию ТТГ, но и активность 5'-дейодиназы, превращающей T_4 в активный T_3 . К центральным эффектам глюкокортикоидов относится также угнетение импульсной секреции гонадолиберина. При избытке или недостаточности глюкокортикоидов наблюдаются различные изменения психического состояния. Гибель нейронов гиппокампа под воздействием избытка глюкокортикоидов может играть роль в патогенезе болезни Альцгеймера.

Число тканей, чувствительных к минералокортикоидам, существенно меньше тех, которые реагируют на глюкокортикоиды. Наиболее важными органами-мишенями минералокортикоидов являются почки. Альдостерон действует преимущественно на собирательные трубочки коркового вещества почек, увеличивая реабсорбцию натрия, а также секрецию калия и ионов водорода (аммония). При дефиците минералокортикоидов происходит потеря натрия, задержка калия и развивается метаболический ацидоз. Избыток альдостерона сопровождается противоположными сдвигами. Эти эффекты связаны с модификацией натриевых каналов на апикальной поверхности почечных канальцев и изменением активности Na^+, K^+ -АТФазы на их базальной поверхности. Кроме того, под влиянием альдостерона в клетках почечных канальцев возрастает отношение НАДН/НАД и увеличивается активность ряда митохондриальных ферментов, участвующих в генерации энергии для натриевых насосов.

Как отмечалось выше, минералокортикоидные рецепторы связывают глюко- и минералокортикоиды с одинаковым средством. Поэтому специфичность действия этих гормонов во многих тканях обеспечивается присутствием изофермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы,

который превращает кортизол в кортизон и как бы освобождает рецепторы для взаимодействия именно с минералокортикоидами. Существует механизм «ускользания» из-под задерживающего натрий эффекта альдостерона, которое наблюдается через 3–5 дней продолжающегося действия гормона. Такое ускользание объясняется рядом причин, включая изменение внутривисцеральной гемодинамики и усиление секреции предсердного натрийуретического пептида. Этот феномен лежит в основе отсутствия отеков при хроническом избытке альдостерона. Однако при отеках сердечного, печеночного или почечного происхождения способность к ускользанию теряется, и развивающийся в таких условиях вторичный гиперальдостеронизм усугубляет задержку жидкости.

В отношении стимуляции секреции калия почечными канальцами феномен ускользания отсутствует. Этот эффект альдостерона в значительной мере зависит от потребления натрия и проявляется лишь при достаточном его поступлении в дистальные отделы нефрона. Действительно, при снижении скорости клубочковой фильтрации и повышении реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах (сердечная недостаточность, нефроз, цирроз печени) калийуретический эффект альдостерона практически отсутствует.

Повышение экскреции магния и кальция с мочой под влиянием минералокортикоидов также связано с действием этих гормонов на реабсорбцию натрия в почках. Важные эффекты минералокортикоидов в сфере гемодинамики (в частности, повышение артериального давления) во многом опосредованы их действием на почки.

Как кортизол, так и альдостерон оказывают свое действие, связываясь соответственно с внутриклеточными глюко- и минералокортикоидными рецепторами. И те и другие принадлежат к рецепторному суперсемейству тиреоид/стероидных факторов транскрипции. В результате альтернативного сплайсинга транскриптов генов стероидных рецепторов образуются α - и β -формы рецепторных белков.

Связывание стероида в цитоплазме клеток с глюкокортикоидным рецептором α приводит

к отсоединению от последнего белков теплового шока и транслокации лиганд-рецепторного комплекса в клеточное ядро, где он в форме димера связывается со специфическими последовательностями ДНК промоторной области генов-мишеней, стимулируя или репрессируя их транскрипцию. Глюкокортикоидчувствительные элементы этих генов представляют собой палиндромную последовательность ЦГТАЦА_nТГТАЦТ, с высоким сродством взаимодействующую с «цинковыми пальцами» ДНК-связывающего домена рецептора. В результате такого взаимодействия стабилизируется РНК-полимераза II, что облегчает транскрипцию генов-мишеней. Глюкокортикоидный рецептор β может действовать как доминантный негативный регулятор транскрипции генов, осуществляемой α -формой рецептора.

В связывании стероидных рецепторов с генами-мишенями и активации последних участвуют многие другие факторы (коактиваторы, корепрессоры), которые могут определять тканевую специфичность действия гормонов. Для противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов особое значение имеет взаимодействие их рецепторов с двумя факторами транскрипции — белком AP-1 (состоящим из субъединиц Fos и Jun) и NF- κ B.

Между глюко- и минералокортикоидными рецепторами существует значительная гомология. Именно поэтому альдостерон способен взаимодействовать с глюкокортикоидными, а кортизол — с минералокортикоидными рецепторами. Выше отмечалось, что специфичность связывания с минералокортикоидными рецепторами зависит от «пререцепторного» метаболизма кортизола и кортикостерона (их превращения в неактивные кетосоединения).

В настоящее время накоплено множество данных о действии глюко- и минералокортикоидов «в обход» цитозольных и ядерных рецепторов. К ним относятся реакции на гормоны, возникающие в пределах секунд или минут после их введения. Считается, что в этих случаях стероиды взаимодействуют с какими-то мембранными рецепторами клеток, которые через G-белки модифицируют натрий-водородный обмен. Кроме того, в неэпителиальных клетках

Эффекты альдостерона могут быть опосредованы связыванием гормона с цитозольными минералокортикоидными рецепторами без модификации натрий-водородного обмена (например, стимуляция экспрессии генов коллагена и тканевых факторов роста).

Эффекты и механизмы действия надпочечниковых андрогенов и эстрогенов рассматриваются в разделе, посвященном половым гормонам.

Регуляция секреции кортикостероидов. Продукция стероидов пучковой и сетчатой зонами коры надпочечников находится под непосредственным контролем АКТГ, секреторируемого кортикотрофными клетками передней доли гипофиза. Кровоток в надпочечниках и синтез кортизола возрастают уже через 2–3 мин после введения АКТГ. Через несколько часов масса коры надпочечников может увеличиваться вдвое. Из клеток пучковой и сетчатой зоны исчезают липиды, и граница между этими зонами постепенно сглаживается. Длительная стимуляция АКТГ вызывает как гипертрофию, так и гиперплазию коры надпочечников. В случае атрофии надпочечников (наблюдаемой при снижении секреции АКТГ) они реагируют на экзогенный АКТГ гораздо слабее и медленнее.

На поверхности надпочечниковых клеток АКТГ взаимодействует с мембранными рецепторами меланокортина-2, сопряженными с G-белком. На каждой клетке коркового вещества расположено примерно 3500 таких рецепторов. При высокой концентрации АКТГ их число снижается («снижающая регуляция»), хотя чувствительность надпочечников к АКТГ не только не падает, но, наоборот, возрастает. Не исключено, что АКТГ стимулирует появление в клетках каких-то других факторов, что позволяет преодолеть эффект «снижающей регуляции». К синергистам или антагонистам действия АКТГ относятся ангиотензин II, активин, ингибин и некоторые цитокины (ФНО- α , лептин). Внутриклеточная передача сигнала (трансдукция) опосредуется главным образом стимуляцией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного уровня цАМФ. Определенную роль играет также увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и, возможно,

калийзависимая активация фосфолипазы A_2 . В результате повышается активность эстеразы, высвобождающей холестерин из его эфиров, и снижается активность синтетазы эфиров холестерина. Влияние АКТГ на эти процессы не требует активации белкового синтеза, но ускорение транспорта холестерина в митохондрии, где он превращается в прегненолон, связано со стимуляцией синтеза белка STAR. Хроническое действие АКТГ сопровождается активацией синтеза всех ферментов стероидогенеза. АКТГ стимулирует также синтез рецепторов ЛПНП и ЛПВП в надпочечниках и, по всей вероятности, ферментов, участвующих в биосинтезе холестерина *de novo*.

Механизм трофического влияния АКТГ на кору надпочечников неясен. Известно, что гипертрофия одного из надпочечников после удаления второго связана с усилением секреции АКТГ, но специфическая антисыворотка к АКТГ не препятствует такой гипертрофии. Более того, введение АКТГ в этот период даже снижает содержание ДНК в гипертрофирующемся надпочечнике, а добавление АКТГ *in vitro* ингибирует деление клеток коркового вещества.

АКТГ представляет собой пептид из 39 аминокислотных остатков, который синтезируется в составе гораздо более крупного белка (состоящего из 241 аминокислот) — ПОМК. Расщепление ПОМК в передней доле гипофиза приводит к образованию β -липотропина и про-АКТГ, который далее расщепляется на N-концевой пептид, соединительный пептид и собственно АКТГ. Первые два пептида обладают слабым влиянием на синтез стероидов и могут усиливать действие АКТГ на кору надпочечников. При расщеплении ПОМК образуются также меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ- α , - β и - γ). Ген ПОМК транскрибируется не только в гипофизе, но и в головном мозге, печени, почках, половых железах и плаценте.

Продукция ПОМК и АКТГ контролируется многими факторами, наиболее важными среди которых являются кортиколиберин и аргининвазопрессин (АВП). Кортиколиберин состоит из 41 аминокислотного остатка и синтезируется в нейронах паравентрикулярных ядер гипо-

таламуса. Поступая в гипоталамо-гипофизарную портальную систему сосудов, он достигает гипофиза, где связывается со специфическими рецепторами 1-го типа на мембране кортикотрофов передней доли, стимулируя транскрипцию гена ПОМК через активацию аденилатциклазы. Кортиколиберин синтезируется и в других тканях; значительное повышение его уровня в крови беременных женщин может быть связано с активацией его продукции в плаценте. В крови кортиколиберин присутствует в связанном с белком виде. Продукция этого белка при беременности также возрастает, в силу чего отсутствует заметное увеличение секреции АКТГ и кортизола.

Хотя именно кортиколиберин является основным регулятором секреции АКТГ, его эффект потенцируется АВП, который, действуя через рецепторы V1b, активирует протеинкиназу С. Ангиотензин II, холецистокинин, предсердный натрийуретический пептид и вазоактивные пептиды также модулируют эффект кортиколиберина. Кортикостероиды снижают чувствительность гипофиза к кортиколиберину.

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) стимулируют либо непосредственно секрецию АКТГ, либо секрецию кортиколиберина. Это лежит в основе повышения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при воспалении. Любой стресс (лихорадка, хирургическая операция, ожоги, охлаждение, гипогликемия, гипотония, физические и психологические нагрузки и т.д.) усиливает секрецию кортиколиберина и АВП, что приводит к активации всей системы.

Импульсная секреция кортизола и его циркадный ритм синхронизированы с секрецией АКТГ и, по-видимому, с выбросами гипоталамического кортиколиберина. Уровни АКТГ и кортизола в плазме начинают возрастать после начала ночного сна, достигают максимума вскоре после пробуждения и снижаются на протяжении дня. Частота импульсов АКТГ у мужчин выше, чем у женщин (18 и 10 в сутки соответственно). Циркадный ритм определяется в основном увеличением амплитуды импульсов между 5 и 9 часами утра, но в вечерние часы снижается и частота импульсов. Су-

ществленную роль в периодичности активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы играют режимы питания и сна. При работе в ночную смену и перелетах через временные пояса циркадный ритм секреции АКТГ нарушается. Его восстановление может занимать почти 2 нед.

Как и в других относительно обособленных эндокринных системах с открытым входом, важнейшее место в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы занимает механизм отрицательной обратной связи. У адреналэктомированных животных стресс сопровождается гораздо большим выбросом АКТГ, чем у интактных, а заместительная терапия глюкокортикоидами значительно ограничивает прирост концентрации АКТГ в плазме при стрессе. Даже в отсутствие стресса, при надпочечниковой недостаточности отмечается повышение уровня АКТГ в 10–20 раз. После введения глюкокортикоидов секреция АКТГ снижается уже через 15 мин. Этот ранний ингибиторный эффект зависит от скорости нарастания концентрации глюкокортикоидов в крови и опосредован, вероятно, их влиянием на мембранные рецепторы кортикотрофов гипофиза. Более поздний ингибиторный эффект зависит в основном от дозы вводимых глюкокортикоидов, а не от скорости их введения, и обусловлен ингибированием транскрипции гена ПОМК, а также синтеза мРНК кортиколиберина и АВП в гипоталамусе. Подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы фармакологическими дозами глюкокортикоидов сохраняется в течение многих месяцев после их отмены. У животных с мутациями или отсутствием гена глюкокортикоидного рецептора секреция АКТГ и кортизола резко возрастает.

АКТГ стимулирует секрецию не только глюкокортикоидов, но и надпочечниковых андрогенов. Циркадные ритмы секреции ДГЭА и андростендиона совпадают с таковыми кортизола. Однако между секрецией глюкокортикоидов и андрогенов надпочечниками существуют и различия, которые позволяют предполагать существование отдельного регулятора секреции андрогенов, роль которого отводят произ-

водным ПОМК, пролактину или ИФР-1, хотя четкие доказательства этого отсутствуют. Выше отмечалось, что соотношение продукции глюкокортикоидов и андрогенов в надпочечниках зависит от того, подвергнутся ли 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестенон дополнительному гидроксированию или отщеплению боковой цепи. Факторы, определяющие соотношение активностей 21- и 17 α -гидроксилаз, неизвестны, но гипотетический андрогенстимулирующий гормон должен был бы действовать через них.

Секреция минералокортикоидов клубочковой зоной коры надпочечников регулируется ангиотензином II и калием. АКТГ играет гораздо меньшую роль. Ряд эндогенных соединений (соматостатин, гепарин, предсердный натрийуретический пептид, дофамин) могут непосредственно ингибировать синтез альдостерона.

Ангиотензин II является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и образуется в результате действия ренина на ангиотензиноген. Ангиотензиноген синтезируется в печени в составе белка из 485 аминокислот и секретируется в виде α_2 -глобулина, содержащего на 33 аминокислотных остатка меньше. В промоторной области его гена (расположенного рядом с геном ренина) присутствуют элементы, чувствительные к глюкокортикоидам, эстрогенам и цитокинам.

Ренин — это фермент, единственным известным субстратом которого является ангиотензиноген. Ренин синтезируется в основном клетками юкстагломерулярного аппарата почек и плотного пятна. На активность его гена влияют калий, ангиотензин II, предсердные натрийуретические пептиды, цАМФ и стероидные рецепторы. Секреция ренина контролируется концентрацией ионов хлора и натрия в окружающей юкстагломерулярные клетки жидкости, давлением в почечных артериолах, онкотическим давлением и симпатическими импульсами. Низкое перфузионное давление или низкое содержание натрия в канальцевой жидкости (как это наблюдается при кровотечениях, стенозе почечных артерий или синдроме потери соли) увеличивает секрецию ренина. Высокосолевая диета и факторы, повышающие

артериальное давление, напротив, угнетают его секрецию. Таким образом, в этой системе также существует обратная связь: повышение секреции ренина (скорость-ограничивающий этап) приводит к расщеплению ангиотензиногена с образованием ангиотензина I и далее (под действием АПФ) в ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона; одновременное повышение артериального давления и задержка натрия в почках обуславливают снижение секреции ренина. Механизм обратной связи в РААС высокочувствителен к потреблению натрия. Избыток натрия снижает чувствительность надпочечников к ангиотензину II, а ограниченное потребление натрия сопровождается обратными сдвигами.

Ангиотензинпревращающий фермент — второй фермент, участвующий в образовании ангиотензина II. Он представляет собой цинкметаллопептидазу, обычно связанную с клеточными мембранами. По молекулярной массе АПФ больше ренина и состоит из 1306 аминокислотных остатков. У человека различают две главные формы ангиотензиновых рецепторов — AT₁ и AT₂. В надпочечниках ангиотензин II действует в основном через AT₁-рецепторы, сопряженными с G-белком и активирующими фосфолипазу C. Эффекты, опосредуемые AT₂, во многом противоположны реализуемым через AT₁. Взаимодействуя с AT₂, ангиотензин II не сужает, а расширяет сосуды, стимулирует потерю натрия почками и индуцирует апоптоз. В тканях плода экспрессия AT₂ повышена.

Декапептид ангиотензин I, образующийся в результате действия ренина на ангиотензиноген, по-видимому, не обладает биологической активностью. АПФ отщепляет от него два C-концевых аминокислотных остатка с образованием октапептида — ангиотензина II. Под действием аминопептидазы А от N-концевой части молекулы отщепляется аспарагиновая кислота и образуется гептапептид ангиотензин III. В плазме человека уровень ангиотензина III составляет не более 20% от уровня ангиотензина II. Ангиотензины II и III обладают одинаковой активностью в отношении секреции альдостерона и почечного кровотока. Однако ангиотензин III слабее повышает си-

стемное артериальное давление. Аминопептидаза В отщепляет от ангиотензина III еще одну аминокислоту. Образующийся ангиотензин IV может участвовать в регуляции мозгового кровотока, расширяя мозговые сосуды.

Помимо стимуляции секреции альдостерона, ангиотензин II (действуя через AT_1 -рецепторы) участвует в регуляции внеклеточного объема жидкости и артериального давления путем непосредственного влияния на гладкомышечную оболочку сосудов, а также стимуляцию секреции норадреналина и адреналина. Интересно, что избыток ангиотензина II не снижает, а, напротив, увеличивает число AT_1 -рецепторов на поверхности клеток клубочковой зоны коры надпочечников (повышающая регуляция).

Секреция ренина возрастает в условиях гипокалиемии. Кроме того, калий непосредственно стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. При изменении концентрации калия в плазме всего лишь на 0,1 мэкв/л уровень альдостерона меняется достаточно отчетливо. Высокое потребление калия увеличивает также чувствительность клеток клубочковой зоны к ангиотензину II. Непосредственно действуя на продукцию альдостерона, калий в то же время снижает секрецию ренина почками. Однако прямой эффект калия обычно оказывается более сильным, чем опосредованное снижением секреции ренина контррегуляторное его действие. В условиях гиперкалиемии возрастает отношение 18-гидроксикортикостерон/альдостерон в плазме. Влияние калия, как и ангиотензина II, на кору надпочечников сильно зависит от уровня натрия.

Средства, блокирующие β - (но не α -) адренорецепторы, а также индометацин (блокатор синтеза простагландинов) снижают секрецию ренина. Агонисты дофамина (бромкриптин) ингибируют реакцию альдостерона на ангиотензин II, а антагонисты (метоклопрамид) повышают его уровень в плазме.

Умеренная роль АКТГ в регуляции секреции альдостерона отмечалась выше. Острое введение АКТГ стимулирует общие начальные этапы стероидогенеза в надпочечниках, но уровень альдостерона в плазме при этом возрастает не более чем на 10–20%. Активность альдо-

стеронсинтетазы в клубочковой зоне коры надпочечников от АКТГ не зависит. Хроническое действие АКТГ сопровождается снижением секреции альдостерона. Циркадные колебания уровня альдостерона (гораздо более слабые, чем колебания уровня кортизола) не совпадают с изменениями секреции АКТГ.

Синтез, метаболизм и регуляция секреции катехоламинов. Мозговое вещество надпочечников продуцирует соединения, резко отличающиеся по структуре от стероидов. Они содержат 3,4-дигидроксифенильное (катехоловое) ядро и называются катехоламинами: дофамин, норадреналин, адреналин. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников — главный источник катехоламинов крови. Норадреналин, синтезируемый в постганглионарных симпатических нейронах, поступает в кровь лишь в очень небольших количествах. Хромаффинные клетки широко представлены и вне надпочечников, входя в состав системы симпатических параганглиев и тканевых адренергических систем.

Катехоламины образуются из аминокислоты тирозина в ходе ее гидроксирования и декарбоксилирования (рис. 7.4). Тирозин поступает в организм с пищей, но может образовываться и в печени из фенилаланина (под действием фенилаланингидроксилазы). Конечные продукты превращения тирозина в разных тканях различны. В мозговом веществе надпочечников процесс протекает до стадии образования адреналина, в окончаниях симпатических нервов — до образования норадреналина. В некоторых нейронах ЦНС синтез катехоламинов завершается образованием дофамина.

Процесс поглощения предшественников аминов и их декарбоксилирования (**amine precursor uptake and decarboxylation — APUD**) характерен для нейроэндокринных тканей, имеющих общее происхождение и формирующих так называемую АПУД-систему. Большинство реакций синтеза катехоламинов протекает в цитоплазме клеток. Исключение составляет гидроксирование дофамина с образованием норадреналина, которое происходит в секреторных пузырьках.

Реакцией, ограничивающей скорость всего процесса, является превращение тирозина в

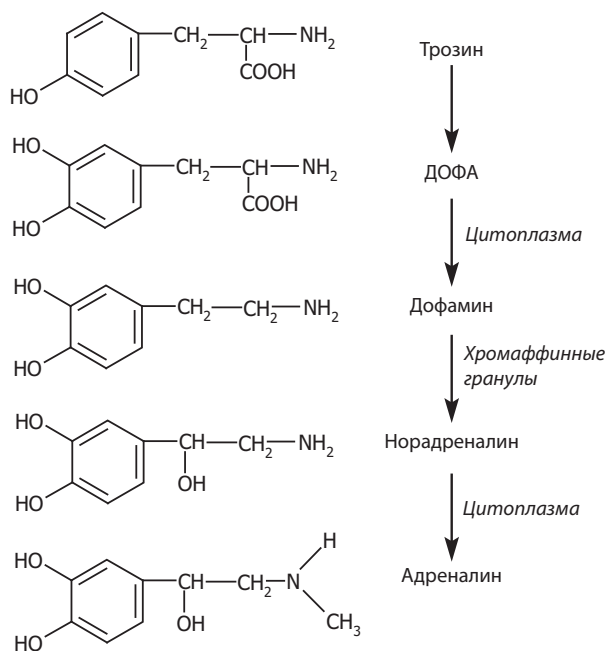


Рис. 7.4. Синтез катехоламинов

3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА). Эта реакция катализируется тирозингидроксилазой. Тирозингидроксилаза экспрессируется только в тканях, синтезирующих катехоламины, и ее активность регулируется рядом факторов. Так, повышение внутриклеточного содержания катехоламинов снижает активность фермента. Секреция катехоламинов, снижая их внутриклеточный уровень, снимает блокаду фермента. Транскрипция гена тирозингидроксилазы стимулируется глюкокортикоидами. Декарбоксилирование ДОФА с образованием дофамина катализируется декарбоксилазой ароматических L-аминокислот, которая действует и на другие L-аминокислоты (например, этот фермент превращает 5-гидрокситриптофан в серотонин). Образующийся дофамин активно транспортируется в секреторные гранулы, где под действием медьсодержащего фермента дофамин-β-гидроксилазы превращается в норадреналин. Эта реакция требует присутствия кислорода и аскорбиновой кислоты, выступающей в роли донора водорода. Дофамин-β-гидроксилаза структурно сходна с тирозингидроксилазой, и в генах обоих ферментов имеются общие элементы, регулирующие транскрипцию. Глю-

кокортикоиды стимулируют синтез обоих ферментов.

В мозговом веществе надпочечников норадреналин высвобождается из гранул в цитоплазму, где под действием фермента фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы (ФЕМТ) превращается в адреналин, который поступает обратно в секреторные пузырьки. В реакции N-метилирования норадреналина донором метильной группы служит S-аденозилметионин. Синтез ФЕМТ регулируется глюкокортикоидами, которые в большом количестве поступают в мозговое вещество по кортикотомедулярной портальной венозной системе. При снижении продукции кортизола (как это наблюдается у больных с первичной недостаточностью надпочечников) синтез адреналина падает. Опухоли мозгового вещества (феохромоцитомы) небольших размеров секреторируют преимущественно адреналин, тогда как крупные, получающие недостаточно крови из коркового вещества, — в основном норадреналин. Роль глюкокортикоидов в регуляции синтеза адреналина подчеркивается тем, что клетки мозгового вещества, продуцирующие норадреналин, располагаются вокруг артериальных сосудов, тогда как адреналинпродуцирующие клетки получают богатую глюкокортикоидами кровь из венозных синусов, локализованных в корковом веществе. У мышей, лишенных гена глюкокортикоидных рецепторов, мозговое вещество надпочечников вообще не развивается.

Адреналин по механизму обратной связи ингибирует активность ФЕМТ. Среди катехоламинов, секреторируемых мозговым веществом надпочечников, в норме на долю адреналина приходится 80%. В плазме отношение концентраций адреналина и норадреналина составляет 9:1.

Метаболизм катехоламинов осуществляется двумя ферментными системами (рис. 7.5) — катехол-O-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой (МАО). КОМТ, действующая в основном вне клеток, превращает адреналин и норадреналин в метанефрин и норметанефрин соответственно, которые при помощи МАО окисляются в альдегиды и далее (в присутствии альдегидоксидазы) в ванилилминдаль-

ную кислоту (ВМК). В том случае, когда окислительному дезаминированию подвергаются вначале сами адреналин и норадреналин, они превращаются в 3,4-дигидроксиминдальный альдегид, затем под действием альдегидоксидазы и КОМТ — в 3,4-диоксиминдальную кислоту и ВМК. Находясь в секреторных гранулах, катехоламины защищены от действия МАО. В гранулах мозгового вещества они прочно связаны с АТФ (в отношении 4:1) и специфическими белками — хромогранинами, препятствующими диффузии гормонов из гранул в цитоплазму.

В присутствии алкогольдегидрогеназы из катехоламинов может образовываться 3-метокси-

4-оксифенилгликоль, являющийся основным продуктом деградации адреналина и норадреналина в ЦНС. Метаболизм дофамина протекает аналогичным образом, за тем лишь исключением, что его метаболиты лишены гидроксильной группы у β -углеродного атома, и поэтому вместо ВМК образуется гомованилиновая, или 3-метокси-4-оксифенилуксусная, кислота.

Сходство продуктов и способов реагирования симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников явилось основанием для объединения этих структур в единую симпатoadреналовую систему, состоящую из нервного и гормонального звена. Различные афферентные сигналы концентрируются в ги-

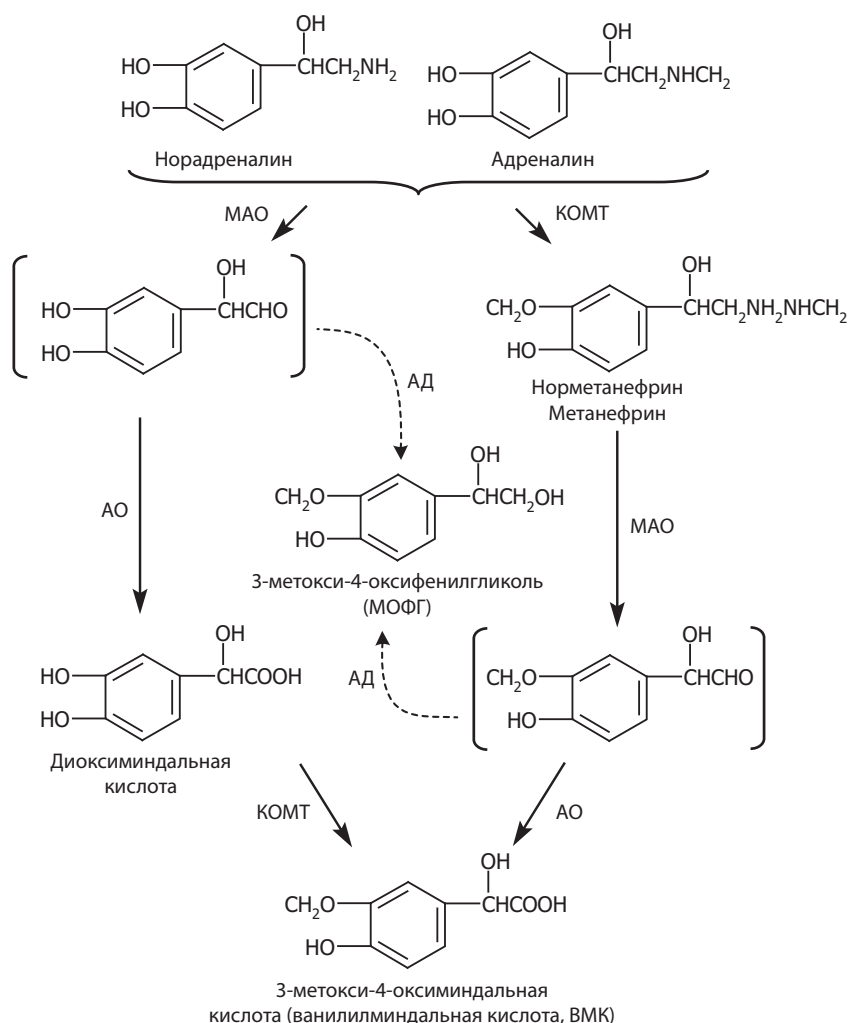


Рис. 7.5. Метаболизм катехоламинов

поталамусе и центрах продолговатого и спинного мозга, откуда исходят эфферентные импульсы, переключающиеся на преганглионарные холинергические нейроны боковых рогов спинного мозга. Преганглионарные нейроны образуют синаптические соединения с постганглионарными адренергическими нейронами и (в составе чревных нервов) с клетками мозгового вещества надпочечников. Принципиальное отличие симпатических постганглионарных нейронов от хромоаффинных клеток надпочечников заключается в том, что первые передают поступающий к ним холинергический сигнал нервно-проводниковым путем, а последние — гуморальным, выделяя адренергические соединения в кровь. Второе, уже упоминавшееся различие сводится к тому, что из-за отсутствия ФЕМТ в симпатических нейронах они продуцируют норадреналин, тогда как клетки мозгового вещества надпочечников — преимущественно адреналин. Адреналин и норадреналин по-разному влияют на ткани и метаболические процессы в организме. Непосредственным стимулом к секреции катехоламинов является поступление в клетки ионов кальция, которые вызывают слияние мембраны гранул с клеточной поверхностью, разрыв этих гранул и выход их содержимого во внеклеточную жидкость.

Физиологические эффекты катехоламинов и механизм их действия. Эффекты катехоламинов начинаются с их взаимодействия со специфическими рецепторами клеток-мишеней. В отличие от рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов, рецепторы катехоламинов (подобно рецепторам пептидных гормонов) локализованы на наружной поверхности клеток. На основании различного действия адреналина и норадреналина в разных тканях была разработана концепция двух типов адренорецепторов — α - и β -. Природные катехоламины способны взаимодействовать с рецепторами обоих типов, однако адреналин обладает большим сродством к β -адренорецепторам, а норадреналин — к α -адренорецепторам. Применение различных адреномиметических средств позволило выявить подтипы этих рецепторов — α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и т.д. Дофамин способен взаимодействовать как с α -, так и с β -адренорецепторами.

Однако в ряде тканей присутствуют и специфические дофаминовые рецепторы, различают 5 подтипов таких рецепторов (например, D_2 -рецепторы на лактотрофах передней доли гипофиза).

Опосредуемые β -адренорецепторами эффекты связаны с активацией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного содержания цАМФ. Стимуляция адренорецепторов приводит к снижению их числа (снижающая регуляция, или десенситизация). Процесс десенситизации не требует активации синтеза белка в клетках. Число адренорецепторов в разных тканях контролируется и другими гормонами. Так, эстрадиол увеличивает, а прогестерон уменьшает число α -адренорецепторов в матке, что сопровождается повышением и снижением ее сократительной реакции на катехоламины.

Биологическая реакция на адренергическую стимуляцию зависит от присутствия или преобладания в ткани того или иного типа адренорецепторов. Это не означает, однако, невозможности избирательной активации нервного или гуморального звена симпатoadrenalовой системы. Напротив, в большинстве случаев эти звенья реагируют на разные стимулы. Так, гипогликемия активирует преимущественно мозговое вещество надпочечников, тогда как снижение артериального давления (постуральная гипотония) сопровождается в основном выбросом норадреналина из окончаний симпатических нервов. Некоторые данные об эффектах катехоламинов в разных тканях и рецепторах, опосредующих эти эффекты, приведены в табл. 7.1.

Важно учитывать, что результаты системного введения катехоламинов не всегда адекватно отражают эффекты эндогенных соединений. Это относится главным образом к норадреналину, так как в организме он попадает в кровь в очень небольших количествах. Так, эндогенный норадреналин активирует не только сосудистые α -адренорецепторы (повышая артериальное давление), но и β -адренорецепторы сердца, что приводит к учащению сердечных сокращений. С другой стороны, при внутривенном введении норадреналина активируются преимущественно именно сосудистые α -адренорецепторы, а это через блуждающий нерв может сопровождаться

Таблица 7.1

Адренорецепторы и эффекты их активации в разных тканях

Орган	Тип адренорецепторов	Реакция
Сердце	β	Повышение частоты сердечных сокращений, проводимости и сократимости
Артериолы: – кожа и слизистые; – скелетные мышцы; – брюшная полость	α β α (больше) β	Сокращение Расширение Сокращение Расширение
Вены	α	Сокращение
Бронхи	β	Расширение
Желудок	β	Замедление моторики
Кишечник	α	Сокращение сфинктеров
Селезенка	α β	Сокращение Расслабление
Поджелудочная железа, внешняя секреция: – β -клетки; – α -клетки; – δ -клетки	α α (больше) β β β	Торможение Снижение секреции инсулина Повышение секреции инсулина Повышение секреции глюкагона Повышение секреции соматостатина
Мочевой пузырь	α β	Сокращение сфинктера Расслабление
Мужские половые органы	α	Эякуляция
Глаза	α	Расширение зрачка
Кожа	α	Потоотделение
Слюнные железы	α β	Выделение калия и воды Секреция амилазы
Гипофиз: – соматотрофы; – лактотрофы; – тиреотрофы; – кортикотрофы	α β α α α β	Повышение секреции гормона роста Снижение секреции гормона роста Снижение секреции пролактина Снижение секреции ТТГ Повышение секреции АКТГ Снижение секреции АКТГ
Щитовидная железа: – фолликулы; – С-клетки	α β β	Снижение секреции T_4 Повышение секреции T_4 Повышение секреции кальцитонина
Околощитовидные железы	β	Повышение секреции паратгормона
Почки	β	Повышение секреции ренина
Желудок	β	Повышение секреции гастрина
Печень	?	Стимуляция гликолиза, глюконеогенеза и продукции глюкозы; повышение кетогенеза
Скелетные мышцы	β	Усиление гликолиза с выходом пирувата и лактата; снижение протеолиза с уменьшением выхода аланина и глутамина
Жировая ткань	β	Усиление липолиза с выходом СЖК и глицерина
Основной обмен	β	Повышение потребления кислорода

замедлением сердцебиений. Низкие дозы адреналина активируют в основном β -адренорецепторы сосудов и сердца, вследствие чего снижается периферическое сосудистое сопротивление и увеличивается минутный объем. В некоторых случаях преобладает первый эффект, и после введения адреналина развивается гипотония, или систолическое артериальное давление повышается в большей степени, чем диастолическое (рост пульсового давления). При введении еще больших доз адреналина систолическое и диастолическое давление возрастают параллельно, как под влиянием норадреналина.

Действие катехоламинов на процессы обмена веществ складывается из прямых и опосредованных эффектов. Первые реализуются главным образом через β -адренорецепторы (например, активация печеночного гликогенолиза). Опосредованные эффекты связаны с изменением секреции ряда других гормонов, в частности инсулина. В действии адреналина на секрецию инсулина преобладает α -адренергический компонент, так как любой стресс, усиливающий выброс катехоламинов, сопровождается торможением инсулиновой секреции. Сочетание прямых и опосредованных эффектов катехоламинов обуславливает гипергликемию, связанную не только с усилением печеночной продукции глюкозы, но и с угнетением ее утилизации периферическими тканями. Активация липолиза вызывает гиперлипацидемию с усилением кетогенеза в печени. Активация гликолиза в мышцах приводит к повышенному выходу в кровь лактата и пирувата, которые, наряду с глицерином, высвобождающимся из жировой ткани, служат предшественниками печеночного глюконеогенеза.

Литература

- Базисная и клиническая эндокринология: пер. с англ. / Под ред. Д. Гарднера, Д. Шобека. — М.: Бином, 2010. — Т. 2.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник для студентов медицинских вузов. — М.: Видар, 2007.
- Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Питер, 2002.
- Лейкок Дж., Вайс Г. Основы эндокринологии. — М.: Медицина, 2000.

Молекулярная эндокринология: пер. с англ. / Под ред. Б.Д. Вайнтрауба. — М.: Медицина, 2003.

Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с англ. — М.: Мир, 1989.

Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2008.

7.2. Хроническая надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) (Е.И. Марова)

Надпочечниковая недостаточность — тяжелое хроническое заболевание, обусловленное снижением секреции гормонов коры надпочечников вследствие нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и часто характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ, адинамией, гипотензией и снижением качества жизни пациентов.

Исторические данные. В 1855 г. Томас Аддисон (1793–1860 гг.) в своей знаменитой монографии «О конституциональных и локальных эффектах заболевания надпочечников» детально описал синдром, который сегодня носит его имя — болезнь Аддисона. Им было представлено описание 11 пациентов, смерть которых наступила на фоне одной и той же клинической картины. Аддисон писал, что «основными и характерными чертами болезни, к которым я бы хотел привлечь внимание, являются анемия, общая вялость и слабость, явно выраженная слабость работы сердца, а также специфические изменения цвета кожи, возникающие в связи с болезненным состоянием надпочечников».

Вклад Томаса Аддисона в развитие медицины не был признан при его жизни. Его монография не была упомянута в Британском медицинском журнале и лишь вскользь освещена в журнале *Lancet*. Ни один из журналов так и не опубликовал некролога по поводу его кончины. Только после смерти Томаса Аддисона Трусо признал важность вклада Аддисона в развитие медицины и этому синдрому было дано название «болезнь Аддисона».

Эпидемиология. Первичный гипокортицизм встречается сравнительно редко — 40–60 новых случаев в год на 1 млн взрослого населения. Распространенность вторичного гипокортицизма неизвестна.

Этиология. Наиболее частой причиной (до 85%) *первичной хронической надпочечниковой недостаточности* (ХНН) в настоящее время является аутоиммунная деструкция коры надпочечников. До обнаружения антител к различным ферментам, участвующим в надпочечниковом стероидогенезе, эта форма заболевания называлась «идиопатической».

Исследователями в течение 90-х годов прошлого века было показано, что наличие антител к 21-гидроксилазе и 17 α -гидроксилазе ассоциировано со снижением синтеза кортизола и альдостерона и приводит к деструкции коры надпочечников. Обнаружение циркулирующих Р450с21 аутоантител в крови больных является главным серологическим маркером аутоиммунной природы заболевания.

Первичная надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза может сочетаться с другими заболеваниями аутоиммунного происхождения (в том числе и нарушениями других эндокринных желез). В таких случаях выделяют аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС).

АПС 1-го типа (АПС-1) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, развивается в детском возрасте и проявляется кожным кандидозом в сочетании с гипопаратиреозом, позднее присоединяется надпочечниковая недостаточность. В редких случаях могут развиваться гипогонадизм, активный гепатит, витилиго, пернициозная анемия. В настоящее время открыт ген, мутации которого приводят к развитию АПС-1, он расположен на 21q22.3 хромосоме.

Наиболее известным вариантом АПС 2-го типа является сочетание ХНН с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (синдром Шмидта) — чаще первичным гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, реже ДТЗ. Другим частым вариантом является комбинация ХНН и сахарного диабета 1-го типа (синдром Карпентера), может развиваться

и первичный гипопаратиреоз. АПС 2-го типа развивается в возрасте после 20 лет, чаще страдают женщины, дебютирует клиническая симптоматика ХНН, затем присоединяются другие нарушения. Многие из заболеваний в рамках АПС 2-го типа ассоциированы с гаплотипами HLA (HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5 и др.).

Туберкулезное поражение надпочечников, бывшее в первой половине прошлого века преобладающей причиной надпочечниковой недостаточности, в настоящее время составляет лишь около 10% случаев, появляется чаще у мужчин старше 40 лет. Возникает у пациентов либо при манифестации туберкулезного процесса, либо в анамнезе имеются указания на туберкулезный процесс, чаще урогенитальной локализации. Распространение микобактерий Коха происходит гематогенным путем, поражается как корковый, так и мозговой слой надпочечников.

К редким причинам хронической надпочечниковой недостаточности относится адренолейкодистрофия — генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которое характеризуется поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Заболевание обусловлено нарушением окисления жирных кислот и накоплением их в клетках нервной системы и коре надпочечников. Клинически манифестирует неврологической симптоматикой в виде спастического парапареза, нарушения зрения, речи, глотания, эпилептических признаков, деменции. Проявления надпочечниковой недостаточности часто предшествуют неврологической симптоматике. Лабораторным маркером адренолейкодистрофии служит повышение уровня насыщенных длинноцепочечных жирных кислот в крови.

К развитию надпочечниковой недостаточности могут привести метастазы в надпочечники, которые наиболее часто встречаются при неходжкинской крупноклеточной лимфоме и бронхогенном раке, меланоме. Реже наблюдаются метастазы в надпочечники при раке молочной железы, почки, мочевого пузыря, предстательной железы, толстого кишечника.

Первичная надпочечниковая недостаточность может возникнуть вследствие гистоплаз-

моза, саркоидоза, гемохроматоза, амилоидоза. Причиной развития первичной ХНН могут быть грибковые инфекции, такие как кокцидиомикоз, бластомикоз. В последнее время первичная надпочечниковая недостаточность наблюдается у больных с ВИЧ-инфекцией: субклиническая надпочечниковая недостаточность выявляется у 15% инфицированных больных, однако манифестирует редко и обычно на поздних стадиях СПИДа.

Одной из причин первичной надпочечниковой недостаточности может быть использование в лекарственной терапии блокаторов стероидогенеза в надпочечниках, таких как аминоглутатемид, метапирон, хлодитан, кетоконазол, спиронолактон и др. Снижение функции надпочечников наблюдается при назначении антикоагулянтов, барбитуратов, рифампина, фенитоина.

Первичная надпочечниковая недостаточность возникает также после двусторонней тотальной адреналэктомии, проводимой у больных с болезнью Иценко—Кушинга в случаях неэффективности основных методов лечения — трансфеноидальной аденомэктомии и/или радиотерапии.

Синдром рефрактерных надпочечников — одна из редких причин ХНН, возникающей в результате нарушения рецепторов к АКТГ в надпочечниках и развивающейся в пубертатном возрасте.

Вторичная надпочечниковая недостаточность возникает при нарушении функции гипоталамо-гипофизарной системы, при этом происходит снижение или отсутствие секреции АКТГ гипофизом или КРГ гипоталамусом.

Наиболее частой причиной недостаточной секреции КРГ/АКТГ является длительное применение синтетических аналогов кортикостероидов при различных соматических заболеваниях: бронхиальная астма, хронический гломерулонефрит, красная волчанка, псориаз, заболевания крови, после трансплантации органов и др. Степень подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы этих пациентов зависит от дозы препаратов, длительности приема и схем применения.

Длительная блокада экзогенными стероидами секреции КРГ и АКТГ может приводить не только к функциональной, но и морфологической атрофии коры надпочечников, вследствие чего наблюдается так называемый синдром отмены, когда быстрая отмена глюкокортикоидов приводит к развитию клинических проявлений острой надпочечниковой недостаточности.

Частой причиной гипопитуитаризма служат опухоли сельлярной и парасельлярной области (гормонально-неактивные аденомы гипофиза, краниофарингиомы, герминомы, менингиомы, глиомы и др.), а также хирургическая аденомэктомия, разрушение ножки гипофиза, радиотерапия гипоталамо-гипофизарной области. Изолированный дефицит секреции АКТГ в гипофизе встречается крайне редко, обычно он сочетается с недостаточной секрецией других тропных гормонов: ЛГ, ФСГ, ТТГ, СТГ, что приводит к развитию частичного или тотального гипопитуитаризма.

Нередко недостаточность секреции КРГ/АКТГ встречается после кровоизлияния в гипофиз или аденому гипофиза или развивается в исходе ишемического некроза гипофиза (послеродовый синдром Шиена), тромбоза кавернозного синуса.

В последнее время широко обсуждается вопрос о гипопитуитаризме при травмах головного мозга, как в остром периоде, так и впоследствии.

Достаточно часто надпочечниковая недостаточность наблюдается в составе гипопитуитаризма при аутоиммунном лимфоцитарном гипопизите/инфундибулите, синдроме «пустого» турецкого седла, инфекционных заболеваниях (туберкулез, сифилис, малярия, желтая лихорадка, менингит), при инфильтративных поражениях гипофиза (гемохроматоз, гистиоцитоз X).

Патогенез. В результате деструктивных процессов в коре надпочечников аутоиммунного генеза, туберкулеза или других причин нарушается образование гормонов коры надпочечников. Дефицит минералокортикоидов приводит к нарушению водно-электролитного обмена (снижение натрия, повышение калия), что ведет к дегидратации и гипотонии. Вследствие

недостаточной продукции глюкокортикоидов усугубляются водно-электролитные нарушения, а также происходят глубокие изменения углеводного и белкового обмена. Развивается относительный гиперинсулинизм, что проявляется снижением уровня глюкозы крови. Угнетается синтез альбуминов в печени, эритропоэз, лейкопоэз, снижается внутриклеточная активность ферментов крови, уменьшается адаптация к различным стрессорным воздействиям. Снижение продукции корой надпочечников половых гормонов, наряду с нарушением функции половых желез (эректильная дисфункция у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин), ведет к ухудшению анаболических процессов в тканях, особенно в мышцах, что сопровождается гипоплазией, атрофией мышечной ткани.

У здорового человека секреция АКТГ и кортизола происходит циркадно. Содержание гормонов коры надпочечников в крови зависит от разнообразных факторов: возраста, пола, фазы сна, физических нагрузок, времени суток, времени года и т.д. Наиболее заметна зависимость показателей концентрации кортикостероидов от времени суток: максимальная продукция в ранние утренние часы, постепенное снижение в послеполуденное время и минимальная продукция в позднее вечернее и ночное время. Обычно максимальный выброс АКТГ происходит между 4 и 6 ч утра, а пик кортизола регистрируется в 8 ч.

Можно выделить 4 основные секреторные фазы секреции кортизола: фаза минимальной секреторной активности — 4 ч до сна и первые 2 ч сна, ночная фаза — 3–5 ч сна, фаза основной секреции — длится 2 ч до пробуждения и 2 ч после, фаза периодической активности — остальное время бодрствования.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения в надпочечниках зависят от причины заболевания. При аддисоновой болезни туберкулезной этиологии на вскрытии находят разрушение коркового и мозгового вещества обоих надпочечников. В них обнаруживают казеоз, туберкулезные бугорки, очаги распада, обызвествления. При первичной атрофии

коры надпочечников отмечаются гипоплазия, дегенеративные изменения преимущественно в пучковой и сетчатой зонах. При аутоиммунном поражении коры надпочечников в ней выявляются развитие фиброзной ткани, круглоклеточные инфильтраты, состоящие из скоплений лимфоцитов и плазматических клеток, а также гиперпластические островки гипертрофированных клеток коры.

Классификация. В зависимости от скорости развития симптомов заболевания выделяют *острую и хроническую* надпочечниковую недостаточность. В зависимости от локализации патологического процесса различают *первичную* надпочечниковую недостаточность, которая возникает при деструкции самих надпочечников, *вторичную* — при снижении или прекращении секреции АКТГ в гипофизе, *третичную* — при неспособности вырабатывать КРГ в гипоталамусе.

Клиническая картина. Явные клинические симптомы надпочечниковой недостаточности развиваются только после разрушения 90% ткани коры надпочечников, поэтому клиническая картина болезни Аддисона развивается постепенно. К основным симптомам надпочечниковой недостаточности следует отнести: слабость, повышенную утомляемость, гиперпигментацию кожи и слизистых, потерю аппетита, тошноту, рвоту, снижение массы тела, гипотонию, обмороки, головокружение, спонтанные гипогликемии, особенно по утрам. Слабость, утомляемость вначале могут возникать периодически. В дальнейшем эти явления нарастают, приобретают характер адинамии, астении. Наряду с физической адинамией развивается психическая ассенизация, вплоть до развития психозов.

Гиперпигментация кожи и слизистых — частый и ранний признак первичной хронической надпочечниковой недостаточности, заметна на открытых и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в области послеоперационных рубцов, на слизистых полости рта, в области ореол сосков, анального отверстия, наружных половых органов.

Потеря массы тела является постоянным симптомом надпочечниковой недостаточности и связана со снижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Гипотензия один из характерных симптомов надпочечниковой недостаточности, нередко имеется уже на ранних стадиях заболевания. С гипотензией у больных связаны головокружение и обмороки. Однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией артериальное давление может быть нормальным или повышенным.

Желудочно-кишечные расстройства — потеря аппетита, тошнота, рвота иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно возникают при нарастании надпочечниковой недостаточности. Реже бывают поносы.

Гипогликемические состояния у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как натощак, так и через 2–3 ч после приема пищи, богатой углеводами.

Психические нарушения встречаются более чем у половины больных и проявляются апатией, раздражительностью, нарушением памяти.

У пациентов с надпочечниковой недостаточностью вследствие удаления двух надпочечников по поводу болезни Иценко—Кушинга может развиваться так называемый синдром Нельсона, который характеризуется прогрессирующим ростом АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза, усиленной гиперпигментацией кожных покровов и лабильным течением надпочечниковой недостаточности.

Вторичная надпочечниковая недостаточность, в отличие от первичной, всегда протекает с отсутствием гиперпигментации, часто сочетается с проявлениями гипотиреоза, гипогонадизма, а у детей и подростков с отставанием в росте. Особенности клинических проявлений являются также умеренное снижение артериального давления, редкие диспепсические расстройства, так как при этом виде надпочечниковой недостаточности часто сохраняется нормальная секреция альдостерона. Тем не менее в результате острой инфекции, хирургического вмешательства возможно развитие аддисонического криза.

Лабораторные данные. В крови при хронической надпочечниковой недостаточности часто бывает нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия, ускорение СОЭ при наличии сопутствующего активного воспаления, характерным является снижение уровня натрия и повышение уровня калия в сыворотке крови.

Снижение содержания кортизола в крови и слюне, в суточной моче характерно как для первичной, так и для вторичной ХНН. При первичной ХНН отмечается повышение уровня АКТГ в плазме крови, при вторичной — снижение или (редко) его нормальные значения.

Уровень кортизола в крови исследуют между 6 и 8 часами утра, поскольку этот показатель отражает пик активности гипоталамо-гипофизарной системы.

Определение содержания кортизола у лиц, принимающих кортеф, кортизон, преднизолон, метипред, проводят после отмены препарата минимум за 24 ч.

Содержание свободного кортизола в суточной моче является в настоящее время наиболее достоверным определением деятельности надпочечников, так как отражает суточную секрецию кортизола. На фоне клинических проявлений ХНН низкое содержание свободного кортизола в суточной моче служит показанием к назначению заместительной терапии глюкокортикоидами.

Нередко у пациентов с частичным разрушением надпочечников показатели кортизола в плазме утром и в суточной моче могут быть нормальными. В этих случаях более доказательными являются исследования функции коры надпочечников в условиях стимулирующих тестов. Наиболее широкое распространение получила проба с синактеном, который является синтетическим аналогом АКТГ, состоящим из 1–24 аминокислот. Выпускается в двух формах: синактен для внутривенного введения (применяется для кратковременной пробы) и синактен-депо (применяется для выявления наличных и потенциальных резервов надпочечников). Синактен-депо выпускается в форме суспензии, содержащей 1 мг активно-

го вещества. По уровню кортизола в плазме, определенному через 30–60 мин после быстрого внутривенного введения 250 мкг синактена, растворенного в 5,0 мл физиологического раствора, оценивают функциональное состояние коры надпочечников. У здоровых людей минимальным считается увеличение концентрации кортизола в плазме под влиянием синактена в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, повышение уровня кортизола в ходе пробы до 750 нмоль/л и более свидетельствует об отсутствии надпочечниковой недостаточности. Однако эта проба позволяет определить реакцию коры надпочечников на стресс, но не выявляет потенциальных резервов коры надпочечников. С этой целью применяют пробу с длительной стимуляцией надпочечников с использованием пролонгированного препарата — синактена-депо, вводимого внутримышечно в дозе 1 мг однократно. Свободный кортизол в суточной моче определяют как до введения препарата, так и в течение первого, третьего и пятого дня стимуляции коры надпочечников. У здоровых людей содержание свободного кортизола в суточной моче увеличивается в течение всего времени теста, достигая уровня в 3–5 раз выше от исходного. При абсолютной первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола будет оставаться низким как до, так и после стимуляции. При относительной надпочечниковой недостаточности исходное содержание свободного кортизола может быть нормальным или незначительно сниженным, в первый день стимуляции увеличивается до уровня здоровых людей, однако на третий-пятый день содержание кортизола снижается, могут развиваться клинические проявления гипокортицизма. Таким образом, при сохранении наличных резервов секреции гормонов корой надпочечников имеется отсутствие потенциальных.

При вторичной надпочечниковой недостаточности, напротив, в первые дни стимуляции синактеном-депо может не произойти увеличения свободного кортизола в суточной моче, а в последующие 3–5 сут этот показатель может достичь нормальных значений. Более показательным для диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности является инсули-

нотолерантный тест, позволяющий определять целостность всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Гипогликемический стресс является сильным непрямым стимулятором секреции кортизола, которая опосредуется через активацию гипоталамических центров и кортикотропной функции гипофиза. Инсулин в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела вводят внутривенно и определяют уровень кортизола и глюкозы до пробы и через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после. В условиях гипогликемии ниже 2,2 ммоль/л максимум концентрации кортизола в плазме у здоровых должен превысить 550 нмоль/л. При более низких уровнях диагностируется вторичная недостаточность. Пожилым пациентам, лицам с сердечно-сосудистой патологией и судорожным синдромом инсулинотолерантный тест противопоказан.

Для диагностики первичного гипoadальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона и ренина в плазме крови. При первичной ХНН уровень альдостерона в крови может быть в норме или снижен, тогда как содержание ренина повышено в связи со снижением объема плазмы. При вторичной ХНН, как правило, секреция альдостерона не нарушается.

Этиологическая диагностика ХНН подразумевает собой выяснение причин первичной ХНН и вторичной.

Для первичной ХНН основной этиологической диагностики аутоиммунной болезни Аддисона является определение в крови больных антител к 21-гидроксилазе (P450c21), которые являются специфичным маркером аутоиммунного адреналита.

Для установления причины первичной ХНН методам визуализации отводится небольшая роль. Применение КТ надпочечников почти у большинства пациентов с аутоиммунной болезнью Аддисона выявляет различной степени выраженности атрофию надпочечников, а при туберкулезе — увеличение размеров, часто в них выявляются участки некроза и кальцификации. В ряде случаев поиски туберкулезного процесса в легких, почках, половых органах помогают подтвердить диагноз туберкулезного процесса в надпочечниках.

Увеличение надпочечников, выявленное на КТ, может свидетельствовать о туберкулезном их поражении. Однако при метастазах в надпочечники и грибковой инфекции также может быть увеличение объема надпочечников. Более достоверную информацию о причине поражения может дать тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ или КТ.

Для диагностики адренолейкодистрофии у молодых пациентов, когда ХНН сочетается с периферической нейропатией, применяется определение в крови уровня длинноцепочечных жирных кислот.

Для установления причины вторичного гипокортицизма проводят МРТ головного мозга в целях обнаружения опухолей гипофиза, супраселлярных опухолей, деформации контуров турецкого седла («пустого» турецкого седла) и других нарушений гипоталамо-гипофизарной области.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность устанавливают на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений и исследования функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Дифференциальный диагноз первичной и вторичной ХНН представлен в табл. 7.2.

Таблица 7.2

Дифференциальный диагноз первичной и вторичной ХНН

Показатель	Первичная ХНН	Вторичная ХНН (пангипопитуитаризм)
Гипотензия	++	+/-
Снижение массы тела	+	+
Гипогликемия	+	+
Гиперпигментация кожи и слизистых	+	-
АКТГ в крови	↑↑↑	↓
Кортизол в крови и слюне	↓	↓
Экскреция кортизола с мочой	↓↓	↓

Дифференциальный диагноз ХНН проводят с теми заболеваниями, при которых наблюдается снижение массы тела и гипотензия. К ним относятся невротические синдромы, в частности нервная анорексия, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка, хронический энтероколит, панкреатит), онкологическая интоксикация; нейроциркуляторная дистония по гипотензивному типу и эссенциальная артериальная гипотензия.

При наличии гиперпигментации дифференциальную диагностику следует проводить с пеллагрой, склеродермией, метастазами меланомы, циррозом печени, гемохроматозом, отравлениями солями тяжелых металлов.

Лечение ХНН направлено, с одной стороны, на ликвидацию процесса, вызвавшего поражение надпочечников, а с другой — на замещение недостатка гормонов.

При подозрении на туберкулезный процесс в надпочечниках назначают противотуберкулезные препараты по показателям активности туберкулезного процесса и под наблюдением фтизиатра. Применение иммуномодуляторов при надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза неэффективно. В случае приема препаратов, вызывающих блокаду стероидогенеза в надпочечниках, рекомендуется уменьшение дозы и по возможности полная их отмена. Этиотропная терапия при вторичной надпочечниковой недостаточности по поводу опухолей гипофиза и гипоталамуса включает оперативное лечение, радиотерапию, либо их комбинацию, однако в большинстве случаев такое лечение не устраняет надпочечниковой недостаточности.

Заместительная терапия синтетическими гормонами является жизненно необходимым лечением у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью и не может отменяться ни при каких условиях. Дозы препаратов при ХНН зависят от суточной продукции гормонов корой надпочечников у здорового человека, от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния, в котором находится организм больного: стресс, покой, физическая нагрузка. Продукция кортизола в сутки составляет 25–30 мг, альдостерона — 100 мкг, дегидроэпиандростеро-

на — 20–25 мг. Физиологическая потребность в экзогенных глюкокортикоидах составляет от 5 до 10 мг/кг² — в среднем примерно от 15 до 25 мг гидрокортизона (кортизола).

Глюкокортикоиды назначают с учетом суточного ритма секреции, вводят после еды ²/₃ суточной дозы утром и ¹/₃ — вечером. Минералокортикоиды, как правило, назначают утром сразу после пробуждения и редко (по показаниям) во второй половине дня, андрогены один раз в сутки — утром.

Наиболее физиологическими препаратами глюкокортикоидов являются гидрокортизон и кортизон ацетат, так как они обладают одновременно и глюкокортикоидным и минералокортикоидным действием. Из синтетических глюкокортикоидных препаратов возможно применение преднизолонa. Назначение при хронической надпочечниковой недостаточности других синтетических аналогов (таких как дексаметазон, метипред) неоправданно, так как действие этих препаратов является более длительным и они практически лишены минералокортикоидной активности, из-за чего не могут оказать существенной помощи в коррекции водно-электролитных расстройств и нарушений гемодинамики. Неадекватная заместительная терапия больных ХНН с использованием супрафизиологических среднесуточных доз глюкокортикоидов, особенно синтетических препаратов, сопровождается клиническими проявлениями передозировки: увеличение массы тела, повышение АД, иммунный дисбаланс с рецидивирующим течением различных воспалительных заболеваний, другие поражения органов и систем по типу синдрома Кушинга.

Для полной компенсации первичной ХНН кроме глюко- и минералокортикоидных гормональных препаратов целесообразно назначение андрогенов (например, ДГЭАС в дозе 25–50 мг/сут или тестостерона). Это касается пациентов, у которых имеются проявления андрогенного дефицита: немотивированная слабость, снижение либидо и пр.

Диета больных с хронической надпочечниковой недостаточностью должна быть калорийной, содержать достаточное количество белка,

витаминов, больным дополнительно назначают поваренную соль, ограничивают продукты, богатые солями калия.

Профилактика надпочечниковой недостаточности заключается в раннем и своевременном лечении туберкулеза.

Прогноз заболевания зависит от характера, степени выраженности патологического процесса, своевременности диагностики и эффективности лечения.

Применение сбалансированной комбинированной терапии позволяет достичь компенсации ХНН и улучшить качество жизни пациентов, предотвратить развитие декомпенсации и острой надпочечниковой недостаточности.

При правильно организованном лечении больные с первичной ХНН живут длительно. Без лечения прогноз в отношении жизни неблагоприятен.

Больным с хронической надпочечниковой недостаточностью показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больные считаются нетрудоспособными. При тяжелой форме надпочечниковой недостаточности показан перевод на инвалидность.

Литература

- Балаболкин М.И.* Хроническая недостаточность коры надпочечников // В кн.: Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. — М.: Медицина, 2002. — С. 617–623.
- Марова Е.И.* Хроническая надпочечниковая недостаточность // Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб., 2002. — С. 335–354.
- Мельниченко Г.А., Марьина Т.Л., Александрова Г.Ф.* Современные аспекты этиологии и патогенеза первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. — 2006. — № 6. — С. 45–51.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Заместительная терапия при первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46. — № 3. — С. 31–45.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.

7.3. Острая надпочечниковая недостаточность (Е.И. Марова)

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — неотложное состояние, возникающее в результате значительного снижения продукции гормонов корой надпочечников, клинически проявляющееся сосудистым коллапсом, дегидратацией и нервно-психической симптоматикой.

Этиология и патогенез. Развитие аддисонического криза нередко является первым проявлением заболевания при латентно протекающей болезни Аддисона, синдроме Шмидта (сочетание первичной ХНН с первичным гипотиреозом в результате аутоиммунного тиреоидита).

ОНН постоянно угрожает больным после двусторонней адреналэктомии, произведенной при лечении болезни Иценко—Кушинга, а также при отсутствии компенсации ХНН у этой группы больных; психических и физических стрессах, малых и больших операциях, охлаждении. Наиболее часто декомпенсация надпочечниковой недостаточности встречается у больных синдромом Нельсона (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза на фоне удаленных надпочечников).

ОНН может возникнуть во время интеркуррентных заболеваний и экстремальных состояний, синдроме врожденной дисфункции коры надпочечников и изолированной недостаточности секреции альдостерона.

Наиболее частой причиной вторичной ОНН является длительное применение высоких доз глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний. Длительное подавление секреции КРГ и АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени. Атрофические изменения коры надпочечников могут достигать такой степени, что даже длительная стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов. При резкой отмене глюкокортикоидов, операцион-

ном или инфекционном стрессе у таких больных может развиваться острая надпочечниковая недостаточность.

Центральные формы ОНН также часто возникают после хирургической аденэктомии по поводу опухолей гипофиза, а также при апоплексии гипофиза. Острое кровоизлияние в опухоль гипофиза встречается чаще при гормонально-неактивных аденомах, а также соматотропинах, пролактиномах.

ОНН, вызванная тромбозом или эмболией вен надпочечников носит название *синдрома Уотерхауса—Фридериксена*. Геморрагический инфаркт надпочечников при этом синдроме возникает на фоне менингококковой, пневмококковой или стрептококковой бактериемии, а также при поражении вирусом полиомиелита. Синдром Уотерхауса—Фридериксена может встречаться как у новорожденных, так и у взрослых. У новорожденных наиболее частой причиной апоплексии надпочечников является родовая травма, на втором месте — инфекционно-токсические факторы.

Острое кровоизлияние в надпочечники описано при различных стрессах, больших операциях, сепсисе, ожогах, при лечении препаратами АКТГ, блокаторами стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимид, хлодитан, кетоконазол) и антикоагулянтами, у беременных женщин. Тяжелые стрессовые ситуации могут приводить к двустороннему кровоизлиянию в надпочечники у военнослужащих. Острый инфаркт в надпочечниках нередко возникает во время операций на сердце, хирургических вмешательствах по поводу рака желудка, пищевода, может сопровождать септические состояния при перитонитах и бронхопневмониях. При ожоговой болезни возникают как острые инфаркты, так и снижение секреции гормонов коры надпочечников в результате длительного стресса. ОНН может развиваться при различных травмах как собственно надпочечников, так и при травмах грудной клетки и брюшной полости.

В основе патогенеза острого гипокортицизма лежит декомпенсация всех видов обмена и процессов адаптации, связанная с прекращением секреции гормонов коры надпочечников.

Глюкокортикоиды обеспечивают адаптацию организма к стрессам, активно влияя на электролитный, углеводный, белковый и липидный обмена.

При ОНН из-за отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидов корой надпочечников происходит потеря ионов натрия и хлоридов с мочой и уменьшение всасывания их в кишечнике, что приводит к обезвоживанию организма за счет потери внеклеточной жидкости и вторичного перехода воды из внеклеточного пространства в клетку. В связи с резкой дегидратацией уменьшается объем крови, что приводит к шоку. Потеря жидкости происходит и через ЖКТ. Наступление неукротимой рвоты, частый жидкий стул являются проявлением тяжелых нарушений электролитного баланса в организме.

В патогенезе ОНН принимает участие нарушение обмена калия. В отсутствие гормонов коры надпочечников наблюдается повышение уровня калия в сыворотке, в межклеточной жидкости и в клетках. В условиях надпочечниковой недостаточности вследствие дефицита альдостерона уменьшается выделение калия с мочой. Избыток калия в сердечной мышце ведет к нарушению сократительной способности миокарда, что может, в свою очередь, приводить к локальным изменениям. При ОНН снижаются функциональные резервы миокарда.

В условиях ОНН нарушается углеводный обмен: снижается уровень сахара в крови, уменьшаются запасы гликогена в печени и скелетных мышцах, повышается чувствительность к инсулину. При недостаточной секреции глюкокортикоидов синтез и метаболизм гликогена в печени нарушены. В ответ на гипогликемию не наступает повышения освобождения в печени глюкозы. Назначение глюкокортикоидов посредством усиления глюконеогенеза в печени из белков, жиров и других предшественников приводит к нормализации углеводного обмена.

При недостатке глюкокортикоидов снижается уровень мочевины — конечного продукта белкового обмена. Действие глюкокортикоидов на белковый обмен не является только катаболическим или антианаболическим. Оно значительно сложнее и зависит от многих факторов.

Для ОНН характерным является снижение функции почек, выражающееся в повышении содержания небелкового азота, снижении скорости клубочковой фильтрации, нарушении способности канальцев всасывать воду и электролиты.

Патогенетической основой синдрома Уотерхауса—Фридериксена, по современным представлениям, является бактериальный шок, ведущий к острому сосудистому спазму и к некрозам и кровоизлияниям в корковый и мозговой слой надпочечников. Поражения надпочечников при этом синдроме могут быть очаговыми и диффузными, некротическими и геморрагическими. Наиболее характерна для синдрома Уотерхауса—Фридериксена смешанная форма — некротически-геморрагическая. Чаще наблюдается изменение в двух надпочечниках, реже поражается один.

Патологическая анатомия. На вскрытии при синдроме Уотерхауса—Фридериксена в коре надпочечников обнаруживают обширные кровоизлияния и геморрагические некрозы. При острой недостаточности коры надпочечников, обусловленной другими причинами, констатируют гипоплазию, атрофию, казеозный туберкулез, тромбоз вен надпочечников, иногда сифилитические гуммы или метастазы рака. При гистологическом исследовании основные патологические изменения выявляются в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников.

Клиническая картина. Развитие ОНН для больных с хроническими заболеваниями надпочечников представляет большую угрозу для жизни. Клинические проявления криза, как правило, проходят три последовательные стадии.

Для первой стадии характерно усиление слабости и (при первичной ХНН) гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек, головная боль, нарушение аппетита, тошнота и понижение АД. Особенностью гипотензии при ОНН является отсутствие реакции на введение прессорных лекарственных препаратов — АД повышается только в ответ на введение глюкокортикоидов и минералокортикоидов. К проявлениям второй стадии относятся

выраженные боли в животе, гипертермия, тошнота и многократная рвота с резкими признаками дегидратации, олигурия, сердцебиение, прогрессирующее падение АД. При отсутствии лечения развивается третья стадия — коматозное состояние, сосудистый коллапс, анурия и гипотермия.

У больных с внезапным нарушением функции надпочечников в результате кровоизлияния, некрозов клинические признаки острого гипокортицизма могут развиваться без симптомов-предшественников. Длительность криза может быть различной — от нескольких часов до нескольких дней. Это зависит от множества факторов: степени выраженности надпочечниковой недостаточности; причины, приведшей к кризу, общего состояния организма и времени назначения гормональной терапии.

Существуют различные формы клинических проявлений ОНН: сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная и нервно-психическая. При сердечно-сосудистой форме криза преобладают симптомы сосудистой недостаточности. Прогрессивно снижается артериальное давление, пульс слабого наполнения, сердечные тоны глухие, пигментация усиливается и за счет цианоза, температура тела снижается. При дальнейшем развитии этих симптомов развивается коллапс.

Желудочно-кишечная форма криза характеризуется нарушением аппетита от полной его потери до отвращения к пище и даже к ее запаху. Затем возникает тошнота, рвота. С развитием криза рвота становится неукротимой, присоединяется жидкий стул. Многократные рвота и понос быстро приводят к обезвоживанию организма. Возникают боли в животе, чаще носящие разлитой спастический характер. Иногда возникает картина острого живота с характерными для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости симптомами. Ошибка в диагнозе у больных во время криза и оперативное вмешательство могут быть для них роковыми.

В период криза могут превалировать нервно-психические нарушения: эпилептические судороги, менингеальные симптомы, бредовые реакции, заторможенность, затемнение сознания,

ступор. Мозговые нарушения, возникающие в течение аддисонического криза, обусловлены отеком мозга, нарушениями электролитного баланса, гипогликемией. Купирование судорожных эпилептических припадков у больных во время острого гипокортицизма препаратами минералокортикоидов дает лучший терапевтический эффект, чем различные противосудорожные средства.

Повышение содержания калия в плазме у больных с ОНН приводит к нарушению нервно-мышечной возбудимости. Клинически это проявляется в виде парестезий, проводниковых расстройств поверхностной и глубокой чувствительности. Мышечные судороги развиваются в результате уменьшения внеклеточной жидкости.

Клинические проявления ОНН, которые развиваются у детей и взрослых без предшествующего заболевания коры надпочечников, имеют ряд особенностей. Развитие клинических симптомов зависит при синдроме Уотерхауса—Фридриксена от степени разрушения коры надпочечников. Острое массивное кровоизлияние в надпочечники сопровождается внезапным коллаптоидным состоянием. Прогрессивно снижается артериальное давление, появляется петехиальная сыпь на коже, повышение температуры тела, наступают признаки острой сердечной недостаточности — цианоз, одышка, учащенный малый пульс. Иногда ведущим симптомом являются сильные боли в животе, чаще в области правой половины или околопупочной области. Характер болей может быть очень сильным. В некоторых случаях возникают симптомы внутреннего кровотечения.

Лабораторные данные. Потеря натрия и воды во время криза ведет к истинному сгущению крови и повышению гематокрита. Если сгущение крови не зависит от недостаточности надпочечников, а вызвано поносом, рвотой, концентрация натрия и хлоридов может быть нормальной, повышенной или пониженной, но содержание калия в этих условиях никогда не повышается. Во время развития ОНН часто значительно повышается уровень мочевины, возникает сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза.

Во время аддисонического криза и состояния обезвоживания уменьшается содержание натрия и хлоридов. Если нижняя граница референсных значений для уровня натрия составляет ниже 142 ммоль/л, во время криза этот уровень может быть 130 ммоль/л и ниже. Характерным является снижение выделения натрия с мочой, которое составляет менее 10 г за сутки.

Важным для диагностики ОНН является гиперкалиемия до 5–6 ммоль/л, иногда этот показатель достигает 8 ммоль/л. В результате увеличения содержания в крови калия и снижения натрия меняется соотношение Na/K: если у здоровых этот коэффициент составляет 32, то при остром гипокортицизме характерно его снижение до 20 и ниже. Гиперкалиемия оказывает токсическое действие на миокард и на ЭКГ часто обнаруживается высокий заостренный зубец Q, а также замедление проводимости. Кроме этого, в условиях недостаточности функции коры надпочечников могут быть обнаружены удлинение интервала ST и комплекса QRT и низковольтная ЭКГ.

Кроме значительной потери воды и солей, во время аддисонического криза существенную опасность для больных представляет гипогликемия. Во время лечения обязательно нужно проводить определение содержания сахара в крови. Гипогликемический криз может быть самостоятельным проявлением декомпенсации ХНН при голодании и инфекционных заболеваниях. Во время острого гипокортицизма содержание сахара в крови может быть очень низким, но иногда гипогликемические проявления отсутствуют.

Определение содержания кортизола, альдостерона и АКТГ в плазме не всегда можно провести быстро. Кроме того, однократный показатель уровня гормонов в крови не отражает точно функциональное состояние коры надпочечников, однако содержание кортизола менее 80 нмоль/л в крови, взятой до введения гормонов, и повышение секреции АКТГ при соответствующих данных клинической картины свидетельствуют в пользу ОНН. Диагностические тесты, применяемые при ХНН, при остром аддисоническом кризе противопоказаны.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз ОНН устанавливают на основании анамнестических данных заболевания надпочечников, наличия в анамнезе больного туберкулеза в каких-либо других органах, что может косвенно свидетельствовать о туберкулезном поражении надпочечников, аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет или анемия).

Поставить диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности помогают анамнестические данные о перенесенных заболеваниях или травмах центральной нервной системы, об операциях на гипофизе или радиотерапии на гипоталамо-гипофизарную область, о приеме глюкокортикоидов по поводу различных заболеваний аутоиммунного характера.

Для диагностики ОНН важным симптомом является усиление пигментации кожных покровов и слизистых, а также выраженная гипотензия, не поддающаяся коррекции введением вазоконстрикторных препаратов. У некоторых больных меланодермия выражена неярко, а имеются лишь малые признаки: усиление пигментации сосков, ладонных линий, увеличение числа пигментных пятен, родинок, потемнение послеоперационных рубцов. При первичной ХНН усиление пигментации в момент декомпенсации на фоне прогрессирующей гипотензии помогает поставить диагноз аддисонического криза. Значительно труднее заподозрить надпочечниковую недостаточность при депигментных формах, так называемом «белом аддисонизме». Отсутствие меланодермии при первичном гипокортицизме встречается у около 10% больных и у всех пациентов при вторичной надпочечниковой недостаточности. Характерна гиперпигментация и для больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников, связана она с повышением секреции АКТГ в ответ на сниженную продукцию кортизола.

ОНН в ряде случаев дифференцируют от пищевой интоксикации, острых заболеваний ЖКТ, инфаркта миокарда, инсульта.

Лечение. В лечебной тактике нет отличия между кризом у больных, возникшим при обострении аддисоновой болезни, после удаления надпочечников или коматозным состоянием,

произошедшим в результате острого разрушения коры надпочечников при других заболеваниях. Своевременно начатое лечение оставляет больше возможностей для выведения больного из криза. Наиболее опасными для жизни являются первые сутки острого гипокортицизма.

При ОНН необходимо срочно назначить заместительную терапию препаратами глюко- и минералокортикоидного действия и немедленно по жизненным показаниям провести мероприятия по выведению больного из шокового состояния.

Количество изотонического раствора натрия хлорида и 5–10% раствора глюкозы в первые сутки составляет 2,5–3,5 л со скоростью 500 мл/ч, при коллаптоидном состоянии показано струйное введение. При многократной рвоте рекомендуется внутривенное введение 10–20 мл 10% раствора натрия хлорида в начале лечения и повторное введение при выраженной гипотензии и анорексии. Кроме изотонического раствора натрия хлорида и глюкозы при необходимости назначают полиглюкин в дозе 400 мл. После купирования симптомов желудочно-кишечной диспепсии (тошноты, рвоты) больному назначают прием жидкости внутрь.

При ОНН предпочтение отдается препаратам гидрокортизона, их вводят внутривенно струйно и капельно, для этого используют водорастворимые препараты гидрокортизона натрия сукцината. Для внутримышечного введения используются препараты гидрокортизона ацетата в виде суспензии. При остром надпочечниковом кризе обычно сочетают все три способа введения гидрокортизона.

1. Начинают с назначения 100–150 мг гидрокортизона натрия сукцината (солю-кортеф) внутривенно струйно. Такое же количество препарата растворяют в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида и 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 3–4 ч со скоростью 40–100 капель в минуту.

2. Одновременно с внутривенным введением водорастворимого гидрокортизона производят введение суспензии гидрокортизона внутримышечно по 50–75 мг каждые 4–6 ч. Доза зависит от тяжести состояния и результатов повыше-

ния артериального давления, нормализации электролитных нарушений.

3. В течение первых суток общая доза гидрокортизона составляет 300–500 мг, реже 800–1000 мг, иногда и больше. Внутривенное введение гидрокортизона продолжают до выведения больного из коллапса и повышения систолического АД выше 100 мм рт. ст., внутримышечное введение продолжают 4–6 раз в сутки в дозе 50–75 мг с постепенным уменьшением дозы до 25–50 мг и увеличением интервалов введения до 2–4 раз в сутки в течение 5–7 дней. Затем больных переводят на пероральное лечение кортефом, кортизона ацетатом или преднизолоном.

В редких случаях возникает необходимость сочетать введение гидрокортизона с назначением минералокортикоидов *per os* (кортинефф, флоринеф — 0,1 мг/сут), поскольку препараты гидрокортизона обладают минералокортикоидным действием.

При отсутствии гидрокортизона внутривенно струйно вводится 25–30 мг преднизолона, что обязательно сочетается с назначением препаратов флудрокортизона (кортинефф, флоринеф — 0,1–0,2 мг/сут *per os*). Проводится внутривенное капельное введение 25 мг преднизолона на 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. В последующие 24 ч продолжается инфузионная терапия изотоническим раствором натрия хлорида 1–3 л с добавлением 25 мг преднизолона каждые 4 ч. После улучшения состояния преднизолон назначается внутрь по 10 мг каждые 6 ч в сочетании с приемом кортинеффа или флоринефа 0,1–0,2 мг/сут и последующим переводом на поддерживающие дозы глюко- и минералокортикоидов.

Применение преднизолона вместо гидрокортизона, мало влияющего на задержку жидкости, ведет к более медленной компенсации обменных процессов во время аддисонического криза.

Осложнения гормональной терапии связаны с передозировкой препаратов. Наиболее часто встречается отечный синдром (отеки на конечностях, лице, в полостях), а также парестезии, параличи. Эти симптомы связаны с гипокалиемией и достаточно уменьшить дозу кортинеффа

или флоринефа, прервать введение поваренной соли, чтобы эти симптомы уменьшились. В этих случаях назначают калия хлорид в растворе или в порошке до 4 г/сут, при острой гипокалиемии показано внутривенное введение 0,5% раствора калия хлорида в 500 мл 5% раствора глюкозы.

При явлениях отека мозга назначают маннитол, мочегонные препараты. Передозировка глюкокортикоидами сопровождается развитием психотических осложнений — от нарушения настроения и сна, до выраженного беспокойства, иногда протекающего с галлюцинациями. Снижение дозы кортикостероидов до поддерживающих обычно купирует эти психические проявления.

В дополнение к патогенетической гормональной и инфузионной терапии проводится этиотропное лечение, направленное на устранение причины ОНН (антитоксическая, противовоспалительная, гемостатическая, антибактериальная и т.д.). Симптоматическое лечение состоит в назначении кардиотропных, анальгетических, седативных и других препаратов по показаниям.

Лечение гормональными препаратами должно проводиться в адекватных количествах под контролем АД и содержания натрия, калия и сахара в крови. Недостаточная эффектив-

ность лечения аддисонического криза может быть связана с малой дозой кортикостероидов или растворов солей, а также с быстрым снижением дозировки препаратов (табл. 7.3).

Профилактика. Профилактика острой надпочечниковой недостаточности состоит в адекватной компенсации хронической надпочечниковой недостаточности.

При острых инфекционных процессах, «больших» и «малых» оперативных вмешательствах увеличивают или дозу пероральных препаратов в 2–3 раза по сравнению с исходной, или переводят пациента на парентеральное введение глюкокортикоидов внутримышечно/внутривенно для предотвращения аддисонического криза.

Своевременное распознавание и лечение начальной или подострой недостаточности надпочечников является важным для профилактики прогрессирования криза. Развитие предвестников криза или острого гипокортицизма может быть предотвращено у больных с ХНН во время больших и малых операционных вмешательств, инфекционных процессов, в течение беременности, родов. В профилактических целях больным назначается парентеральное введение глюкокортикоидов и препаратов флудрокортизона *per os* в дозах меньших, чем при

Таблица 7.3

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

Мероприятие	Примечание
1. Гидрокортизона натрия сукцинат (СОЛУКОРТЕФ (PHARMACIA&UPJON), СОПОЛЬКОРТ Н (ЕЛЬФА) 100–150 мг внутривенно в течение 5 мин	—
2. Гидрокортизона натрия сукцинат 300 мг в течение 24 ч (100 мг в первые 2 ч) на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы	Потребность в гидрокортизоне в зависимости от состояния больного в первые сутки может достигать 1–1,5 г. На 2-е сутки обычно вводят 150 мг гидрокортизона натрия сукцината, на третьи — 75 мг
3. Одновременно с внутривенным введением гидрокортизона натрия сукцината назначают Гидрокортизона ацетат в виде суспензии (ГИДРОКОРТИЗОН (GEDEON RICHTER)) по 50–75 мг внутримышечно каждые 4–6 ч в первые сутки	—
4. Внутривенная инфузия 0,9% раствора NaCl и 5% раствора глюкозы до устранения дегидратации и гипонатриемии	В первый день вводят до 3 л жидкости (0,9% физиологический раствор, 5% раствор глюкозы). Инфузионную терапию прекращают при стабилизации АД на уровне 100–110/70 мм рт. ст.

аддисоническом кризе. За сутки до операции назначается гидрокортизона ацетат (в виде суспензии) внутримышечно по 25–50 мг 2–4 раза в сутки. В день операции дозу препарата увеличивают в 2–3 раза. Во время оперативного вмешательства внутривенно капельно вводят 100–150 мг гидрокортизона и внутримышечно по 25–50 мг гидрокортизона ацетата каждые 4–6 ч в течение 1–2 сут. Парентеральное введение гидрокортизона продолжают после операции в течение 2–3 дней. Затем постепенно переводят на заместительную терапию таблетками гидрокортизона (кортеф) или кортизона (кортизона ацетат) и флудрокортизона (кортинеф, флоринеф). Сначала доза препаратов превышает физиологическую, длительность данной терапии зависит от общего состояния больного. Когда тяжесть операционного стресса ликвидируется, больного переводят на дозы препаратов, применяемые до операции.

Своевременное выявление скрытой недостаточности надпочечников и адекватная заместительная терапия кортикостероидами под постоянным контролем врача являются наиболее эффективными методами профилактики аддисонического криза.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременном лечении прогноз обычно благоприятный. Летальность при ОНН любого генеза высока и достигает 40–50% на фоне лечения и практически 100% без него. Без лечения при синдроме Уотерхауса–Фридериксена летальный исход наступает в течение 1–2 сут.

Литература

- Балаболкин М.И.* Острая недостаточность коры надпочечников // В кн.: Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. — М.: Медицина, 2002. — С. 625–630.
- Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В.* Надпочечниковая недостаточность: Методическое пособие для врачей. — М., 2000. — 56 с.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Надпочечниковая недостаточность: Методическое пособие для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2001.
- Потемкин В.В., Старостина Е.Г.* Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2008. — 392 с.

7.4. Опухоли коры надпочечников (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин)

7.4.1. Альдостерома

Альдостерома — опухоль из клеток клубочковой зоны коры надпочечников, приводящая к развитию синдрома первичного гиперальдостеронизма (ПГА).

Исторические данные. Опухоль коры надпочечника в сочетании с артериальной гипертензией, сопровождавшейся гиперпродукцией альдостерона, впервые описал J.W. Conn в 1954 г. Синдром первичного гиперальдостеронизма по этой причине носит название синдрома Конна.

Эпидемиология. Заболевание обычно выявляют в возрасте 30–50 лет, соотношение мужчин и женщин — 1:3. Среди всех больных артериальной гипертензией порядка 1,5–2% наблюдений обусловлено ПГА.

Этиология. Доброкачественная опухоль надпочечников (аденома) является основной причиной первичного гиперальдостеронизма, составляя 70–85% наблюдений. Менее чем в 5% наблюдений выявляют злокачественную альдостерому (альдостеронпродуцирующую карциному). Среди других причин развития ПГА описывают двустороннюю или одностороннюю гиперплазию коркового слоя надпочечников (диффузную, диффузно-узловую) — 25–30%, глюкокортикоид-подавляемый ПГА, редкие альдостеронпродуцирующие опухоли вненадпочечниковой локализации (щитовидной железы, яичников и др.).

Патогенез. В основе патогенеза заболевания лежат системные изменения, обусловленные повышенной продукцией альдостерона — наиболее активного минералокортикоидного гормона. Синтез и секрецию альдостерона стимулирует низкая концентрация натрия и высокая концентрация калия в плазме крови. Наибольшее влияние на секрецию альдостерона оказывает ренин-ангиотензиновая система, функционирование которой осуществляется по механизму отрицательной обратной связи. При развитии состояний, сопровождающихся автономной секрецией альдостерона надпочеч-

никами, происходит уменьшение активности ренина плазмы.

Альдостерон связывается с минералокортикоидными рецепторами эпителия почечных канальцев, что приводит к индукции синтеза белков-транспортёров Na^+ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца и белков-транспортёров K^+ из клеток почечного канальца в первичную мочу. Таким образом, при ПГА избыток альдостерона усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Увеличение концентрации Na^+ в плазме служит стимулом к секреции антидиуретического гормона и задержке воды почками. Одновременно происходит выведение с мочой K^+ , H^+ и Mg^{2+} . Развиваются гипернатриемия, вызывающая гиперволемию и гипертонию, а также гипокалиемия, ведущая к мышечной слабости, и метаболический алкалоз.

Наряду с развитием неспецифических изменений органов-мишеней, характерных для любой артериальной гипертонии (АГ), избыток минералокортикоидов оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки. У больных ПГА высокий риск развития альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда. Устойчивая АГ обычно приводит к развитию структурных изменений в артериях. Исследования показали, что отношение толщины меди к диаметру просвета сосуда при ПГА более выражено, чем при эссенциальной гипертонии, что обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием альдостерона.

Повреждение почек при ПГА представлено неспецифическими изменениями — артериолосклеротическим нефросклерозом вследствие АГ. К специфическим изменениям относят повреждение эпителия канальцев почек вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза, который приводит к межпочечному воспалению с иммунным компонентом и склерозу интерстиция («гипокалиемическая почка»). Поражение почек при длительно существующем ПГА приводит к развитию вторичной нефрогенной АГ, что является одной из причин сохранения АГ после удаления альдостеронпродуцирующей аденомы.

Патологическая анатомия. Альдостеронпродуцирующая аденома (АПА, альдостерома) — наиболее распространенная нозологическая форма ПГА. Чаще альдостеромы имеют одностороннюю локализацию и гораздо реже — двустороннюю. Опухоль обычно представлена округлым образованием, не превышающим 2–3 см, на разрезе имеющим характерный золотисто-желтый цвет. Капсула выражена хорошо. Микроскопически клетки могут иметь черты как пучковой, так и сетчатой зоны. Ядра преимущественно овальной формы с глыбками хроматина, имеют крупные ядрышки. Одиночные ядра имеют фестончатую изрезанную форму. Цитоплазма содержит большое количество митохондрий, богата липидами, рибосомами. Клетки отделены от капилляров зоной, богатой элементами соединительной ткани. Полиморфизм аденом может варьировать от едва заметного до выраженного, при котором могут быть обнаружены клетки с двумя и большим числом ядер. Гистологически альдостеромы подразделяют на светлоклеточные и смешаноклеточные, которые содержат не только клетки клубочковой зоны, но и клетки сетчатой и пучковой зон.

Альдостеронпродуцирующую карциному диагностируют менее чем в 0,7–5% наблюдений. Макроскопически это крупные опухоли размером более 5 см, масса их может достигать 500 г. Новообразование имеет серо-розовую или красновато-коричневую поверхность, на разрезе с очагами некроза, кровоизлияниями, обызвествлением. Гистологически опухоли преимущественно построены из трабекулярных структур, образованных слоями клеток клубочковой зоны с небольшими сосудистыми щелями, синусоидами, окруженными пластами соединительной ткани. Клетки опухоли с эозинофильной цитоплазмой иногда прорастают капсулу. Ядра полиморфные, высока митотическая активность.

Большинство альдостером функционируют практически независимо от изменений в ренин-ангиотензиновой системе и электролитном составе крови. Большинство таких опухолей не чувствительно к изменениям концентрации ангиотензина II. В то же время 5–20% АПА

относят к так называемым ангиотензин II-чувствительным аденомам, у которых продукция альдостерона связана с изменением концентрации ангиотензина II. Этот тип опухолей не подчинен нормальному циркадианному ритму секреции АКТГ. Таким образом, описано по крайней мере два функционально различных типа альдостером: ангиотензин II-нечувствительные и чувствительные.

Клиническая картина. Клинические проявления болезни могут быть объединены тремя основными синдромами — сердечно-сосудистым, нервно-мышечным и почечным.

Сердечно-сосудистый синдром включает АГ и ее основные проявления: головную боль, головокружение, кардиалгию, часто — нарушение ритма сердца. АГ при ПГА носит весьма разнообразный характер: от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов. АГ может иметь кризовое течение (до 50%) или быть постоянной.

При изучении суточного профиля АД было установлено, что у большинства больных с автономной продукцией альдостерона (при альдостеромах) ночное снижение АД недостаточное, или имеется избыточное повышение АД в ночные часы, что может быть следствием нарушения суточного ритма секреции альдостерона.

Нервно-мышечный синдром проявляется приступами мышечной слабости, судорогами, парестезиями и параличом преимущественно в ногах, шее, пальцах рук. Это обусловлено гипокалиемией, внутриклеточным ацидозом и развивающимися на этом фоне дистрофическими изменениями мышечной ткани и нервных волокон. Характерно внезапное начало и окончание параличей, которые могут длиться от нескольких часов до суток.

Почечный синдром, обусловленный так называемой калийпенической нефропатией, характеризуется жаждой, полиурией, никтурией, изогипостенурией, щелочной реакцией мочи. Основным морфологическим субстратом калийпенической нефропатии являются дистрофические изменения канальцевого аппарата

почек, обусловленные гипокалиемией, гипернатриемией и метаболическим алкалозом.

ПГА может протекать моносимптомно — только с повышением АД. Уровень калия примерно у половины пациентов остается в пределах нормальных значений. В настоящее время гипокалиемию уже не считают обязательным диагностическим критерием ПГА. Бессимптомные формы выявляют в 6–10% наблюдений.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Лабораторная диагностика ПГА основана на выявлении повышенной концентрации альдостерона плазмы (КАП), сниженной активности ренина плазмы (АРП), повышенной экскреции альдостерона с суточной мочой, гипокалиемии.

Препараты калия, диуретики и антагонисты альдостерона отменяют за 2 нед. до лабораторных тестов. За 10 суток отменяют ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, слабительные средства. За 5 дней до исследования уровня калия ограничивают потребление соли (5 г/сут). Для гипотензивной терапии в этот период применяют α_1 -адреноблокаторы (празозин, доксазозин), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Указанные препараты оказывают наименьшее влияние на ренин-ангиотензиновую систему.

Диагноз ПГА подтверждают, если КАП повышается вместе с подавлением АРП, а также, если отношение КАП (нг/дл)/АРП (нг/мл/ч) превышает 50:1.

Для дифференциальной диагностики ПГА с АГ, вторичным гиперальдостеронизмом применяют функциональные пробы (тест с нагрузкой натрием, тест с каптоприлом, тест с 9α -фторкортизолом, фуросемидом). Эти тесты позволяют определить автономность секреции альдостерона и обнаружить полное или частичное подавление АРП.

После лабораторного подтверждения ПГА проводят маршевую пробу. Пробу считают положительной, если КАП в вертикальном положении снижается, не изменяется или повышается не более чем на 30% от исходного уровня, а АРП не повышается. Положительная маршевая проба свидетельствует об автономности продукции альдостерона от ангиотензина II. Чувствительность маршевой пробы составля-

ет 43–85%, что связано с наличием рецепторов к ангиотензину II в ряде АПА.

В целях уточнения характера поражения надпочечников (альдостерома, гиперплазия) используют УЗИ (рис. 7.6), КТ или МРТ, чувствительность которых достигает 70–98%.

Оптимальным методом, демонстрирующим высокую чувствительность и специфичность в оценке характера изменений в надпочечниках, является КТ (рис. 7.7).

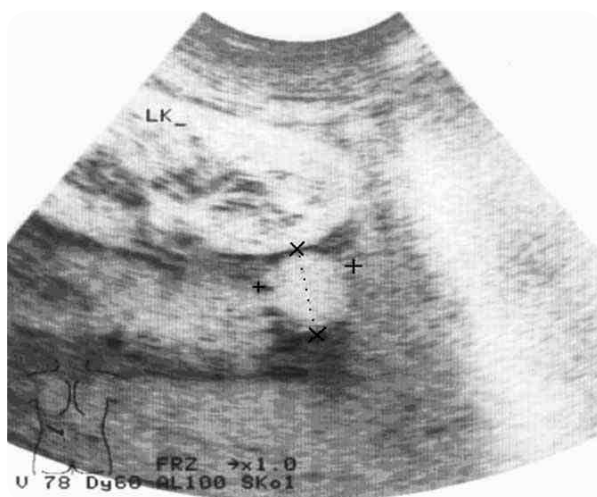


Рис. 7.6. Ультразвуковая сканограмма. Аденома левого надпочечника

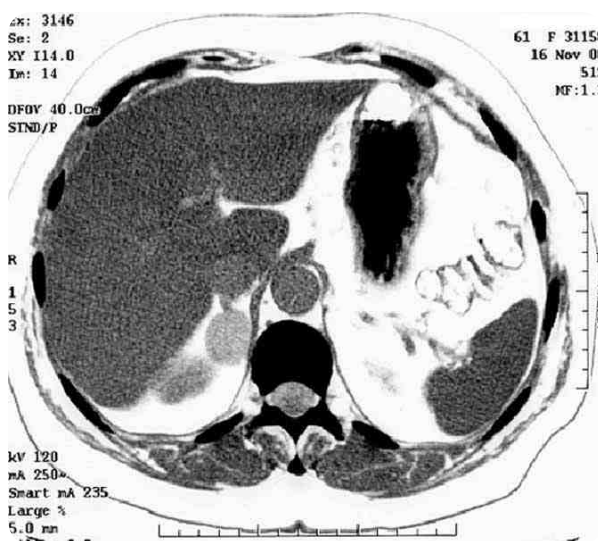


Рис. 7.7. Компьютерная томограмма. Альдостерома правого надпочечника

В большинстве наблюдений аденома локализуется лишь в одном из надпочечников и при КТ имеет вид одиночного новообразования однородной интенсивности с четким контуром. При идиопатическом гиперальдостеронизме (ИГА) надпочечники увеличены в размерах с неровным, фестончатым контуром. Повышение разрешающей способности КТ в ряде наблюдений может привести к установлению неправильного диагноза. На сканограммах небольшую одиночную АПА ошибочно можно принять за гиперплазию надпочечника при ИГА, и наоборот, наибольшее (доминирующее) узловое образование при ИГА часто расценивают как солитарную аденому. Чувствительность и специфичность КТ в выявлении АПА достигает 70–95 и 85–100% соответственно, а в диагностике ИГА — 83–92 и 89–96%.

Сопоставимые показатели чувствительности и специфичности в диагностике АПА и ИГА характерны для МРТ (рис. 7.8).

Особое значение в диагностике ПГА принадлежит селективному венозному забору крови непосредственно из надпочечниковых вен. В ряде ситуаций неинвазивные методы исследования предоставляют клиницисту ограниченный объем информации, не позволяющий определить дальнейшую лечебную тактику.



Рис. 7.8. Магнитно-резонансная томограмма. Аденома правого надпочечника

Лишь результаты селективного венозного забора крови позволяют приблизиться к правильному диагнозу.

Формирование двусторонних узловых образований в надпочечниках связано с макронодулярной гиперплазией надпочечников при ИГА, истинной двусторонней АПА либо сочетанием АПА одного надпочечника с гормонально-неактивной опухолью другого надпочечника.

Во всех представленных вариантах селективный венозный забор крови оказывается безальтернативным методом дифференциальной диагностики АПА, ИГА и гормонально-неактивных образований. В качестве критериев АПА предложено использовать отношение уровня секреции альдостерона одного надпочечника к другому. Для АПА характерно повышение уровня секреции альдостерона одним из надпочечников в 5 и более раз по сравнению с другим надпочечником.

Если результаты маршевой пробы, КТ или МРТ однозначно свидетельствуют в пользу АПА, проведение селективного забора венозной крови не показано. В то же время больным с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА и отсутствием характерных изменений со стороны надпочечников по данным КТ/МРТ показано проведение селективного венозного забора крови для определения необходимости в оперативном вмешательстве.

Селективный венозный забор крови сопряжен с проведением флебографии (рис. 7.9), являющейся сложной и инвазивной диагностической процедурой, для выполнения которой необходим достаточный технический опыт. Трудности при ее проведении связаны с тем, что в 10–30% наблюдений не удается катетеризировать центральную вену правого надпочечника. Центральную вену левого надпочечника, впадающую в почечную вену, удается катетеризировать практически всегда. Осложнения флебографии происходят в 4–10% наблюдений, они представлены реакцией непереносимости контрастного препарата, экстравазацией контрастного препарата, тромбозом центральной вены с развитием острой надпочечниковой недостаточности, а также формированием гематомы в области катетеризации бедренной вены. Чув-



Рис. 7.9. Селективная флебограмма:

1 — нижняя полая вена, 2 — центральная вена правого надпочечника с установленным в ней катетером, 3 — гиперплазированный правый надпочечник

ствительность селективного венозного забора крови для АПА составляет 80–85%.

Лечение. При альдостеронпродуцирующей опухоли надпочечника показана адреналэктомия.

В хирургии опухолей надпочечников в настоящее время используют несколько оперативных технологий: традиционную, эндовидеохирургическую и роботассистированную эндовидеохирургическую. Традиционные операции выполняют из лапаротомного доступа, торакофренотомии или люмботомии. Эндовидеохирургические вмешательства требуют применения специальных инструментов, вводимых через брюшную полость — трансабдоминально (лапароскопическое вмешательство), либо забрюшинно (ретроперитонеоскопическое вмешательство). Роботассистированные операции — следующий этап развития эндовидеохирургии. Эта инновационная технология была внедрена в клиническую практику лишь в последние годы (первая в нашей стране роботассистированная адреналэктомия была выполнена в 2009 г.).

В настоящее время методом выбора в хирургическом лечении больных альдостеромой

считают эндовидеохирургическую адреналэктомиию. Вмешательство выполняют из абдоминального доступа (лапароскопически) или заднего забрюшинного доступа (ретроперитонеоскопически). При односторонней открытой адреналэктомии используют несколько видов доступов, наиболее распространенные были перечислены выше. При выборе доступа учитывают такие факторы, как размер опухоли, телосложение больного, а также опыт хирурга.

После удаления альдостеромы примерно у 70–75% больных артериальное давление нормализуется. У 20–25% пациентов сохраняющаяся умеренная гипертензия поддается коррекции консервативной терапией.

При оказании анестезиологического пособия используют сбалансированную нейролептаналгезию с ингаляцией закиси азота, поскольку остальные ингаляционные анестетики увеличивают концентрацию альдостерона в крови в 2–2,5 раза. Применение натрия оксидбутирата нецелесообразно в связи с риском уменьшения содержания калия во внеклеточной жидкости.

Прогноз. Нормализацию АД через 6–12 мес. после односторонней адреналэктомии наблюдают у 70% больных, через 5 лет — у 40–50%. У 5% больных оперативное вмешательство оказывается неэффективным. Основными прогностическими критериями считают: возраст, семейный анамнез, длительность заболевания; изменения в почечной паренхиме на фоне гиперальдостеронизма и АГ; характер гистологических изменений в надпочечниках; выраженность поражения миокарда левого желудочка при АГ.

Возраст и семейный анамнез АГ могут указывать на развитие эссенциальной АГ как причину сохранения или рецидива гипертензии в послеоперационном периоде. С другой стороны, длительное существование высокой АГ может приводить к развитию гипертонической нефропатии, фактически — вторичной нефрогенной АГ. Факторами, определяющими высокую вероятность развития резидуальной АГ, являются гломерулосклероз и артериолосклероз. В качестве причины резидуальной АГ рассматривают ремоделирование миокарда

и сосудов, развивающееся на фоне длительной гиперальдостеронемии. Одним из прогностических факторов антигипертензивной эффективности адреналэктомии является индекс массы миокарда левого желудочка — простой неинвазивный показатель, определяемый при стандартной ЭхоКГ на дооперационном этапе.

При изучении прогноза хирургического лечения в зависимости от морфологических изменений в ткани удаленного надпочечника отмечено, что при сочетании АПА с атрофией коркового слоя надпочечников односторонняя адреналэктомия сопровождается наиболее выраженным гипотензивным эффектом. Если аденоме сопутствует узелковая гиперплазия, то после адреналэктомии АГ, как правило, удается контролировать медикаментозно.

7.4.2. Кортикостерома

Кортикостерома — гормонально-активная опухоль, развивающаяся из пучковой зоны коры надпочечников. Избыточная продукция кортизола опухолью приводит к развитию эндогенного гиперкортицизма (кортикостерома — одна из наиболее частых причин АКТГ-независимого синдрома Кушинга).

Исторические данные. Впервые описание клинической картины эндогенного гиперкортицизма дал в 1912 г. Харвей Кушинг. В 1924 г. Н.М. Иценко предложил гипоталамическую теорию развития синдрома гиперкортицизма.

Эпидемиология. Заболеваемость синдромом Кушинга составляет 1–2 на 1 млн населения в год, число наблюдений заболевания выше среди лиц, страдающих СД 2, ожирением, метаболическим синдромом. Кортикостерому чаще выявляют у женщин в возрасте 18–42 лет.

Этиология. Причина развития кортикостеромы остается неизвестной.

Патогенез заболевания обусловлен длительной избыточной продукцией опухолью глюкокортикоидов, в меньшей степени — минералокортикоидов и андрогенов и особенностями биологических эффектов гормонов на тканевом уровне.

Патологическая анатомия. Выделяют доброкачественные кортикостеромы (аденомы),

составляющие более 50% наблюдений, и злокачественные кортикостеромы (адренокортикальный рак, аденокарцинома). Чем меньше размер опухоли и больше возраст больного, тем более вероятен ее доброкачественный характер.

Доброкачественная кортикостерома — опухоль небольших размеров (в среднем порядка 4 см), ровной округлой формы, в тонкой капсуле. Цвет опухоли на разрезе может быть ровным, однородным либо пестрым желто-коричневым за счет чередования темных (коричневых) и светлых (желтых) участков. В сравнении с альдостеронпродуцирующими аденомами кортикостеромы обычно оказываются крупнее.

Доброкачественные кортизолпродуцирующие опухоли подразделяют на светлоклеточные мономорфные аденомы и темно- и смешанноклеточные полиморфные аденомы (рис. 7.10, см. вклейку).

Светлоклеточные аденомы представлены солидно-альвеолярными структурами из крупных светлых гипертрофированных клеток с вакуолизированной цитоплазмой. Ядро с четкими ядрышками, расположено в центре клетки или сдвинуто к периферии. Клетки богаты липидами. Строма представлена тонкими соединительнотканскими прослойками, которые разделяют солидные структуры на ячейки. В ней располагаются синусоидального типа сосуды. Темно- и смешанно-клеточные аденомы отличаются структурным и клеточным полиморфизмом. В различных участках они могут иметь как солидное, так и трабекулярно-тубулярное или железистое строение. Темные клетки обычно крупные, с базофильной темной цитоплазмой. Чередуясь со светлыми клетками, создают мозаичные структуры, а располагаясь в отечной строме с множеством сосудов — дисконкомплексированные поля.

Злокачественная кортикостерома — новообразование чаще крупных размеров, полностью или частично инкапсулировано. На разрезе розовато-желтое или коричневое, может быть пестрым. Выявляют участки некроза, кровоизлияния. В крупных опухолях капсула может быть истончена, при нарушении ее целостности опухоль прорастает в прилежащие структуры. Выделяют следующие морфологические фор-

мы злокачественных кортикостером: дифференцированная и низкодифференцированная (анапластическая) опухоль.

Дифференцированная опухоль образует солидные альвеолярные, трабекулярно-тубулярные, железистые структуры, ее клетки напоминают по строению клетки аденомы смешанного строения, но отличаются выраженной атипией и митотической активностью. Выявляют прорастание капсулы, инвазию в сосуды, зоны некроза, чаще обнаруживают уродливые клетки с гигантскими ядрами.

Анапластическая опухоль характеризуется слабой дифференцировкой или ее полным отсутствием, другими признаками злокачественности. Клетки такой опухоли имеют разную форму и величину, располагаются сплошным массивом или дисконкомплексированы и разобщены отечной стромой, сосудами, зонами некроза и кровоизлияниями. В сосудах выявляют опухолевые эмболы.

Клиническая картина весьма характерна и проявляется развивающимся симптомокомплексом гиперкортицизма. Изменения выявляют практически во всех органах и системах. Наиболее ранними и постоянными проявлениями заболевания считают центрипетальный тип ожирения (кушингоидное ожирение), артериальную гипертонию (90–100%), головную боль, повышенную мышечную слабость и быструю утомляемость, нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или стероидный диабет — 40–90 %) и половой функции (дисменорея, аменорея). Обращают внимание на синюшно-багровые полосы растяжения (стрии) на коже живота, молочных желез и внутренних поверхностей бедер, петехиальные кровоизлияния. У женщин может развиваться вирилизм — гирсутизм, барифония, гипертрофия клитора, у мужчин — признаки демаскулинизации — снижение потенции, гипоплазия яичек, гинекомастия. Развивающийся у большинства пациентов остеопороз может приводить к компрессионным переломам тел позвонков. У 25–30% пациентов выявляют мочекаменную болезнь, хронический пиелонефрит. Нередко отмечаются психические нарушения (возбуждение, депрессия).

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Довольно яркие клинические проявления гиперкортицизма, сочетающиеся с повышением суточной экскреции свободного кортизола с мочой, отсутствием подавления уровня кортизола в ходе малого дексаметазонового теста и высоким уровнем кортизола в ночные часы, свидетельствуют о синдроме гиперкортицизма (более подробно диагностику синдрома гиперкортицизма — см. п. 2.2 «Болезнь Иценко—Кушинга»).

Дифференциальный диагноз кортикостеромы, болезни Иценко—Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома требует проведения большой пробы с дексаметазоном и определения уровня АКТГ. При наличии кортикостеромы прием дексаметазона (8 мг внутрь в 24 часа) не приводит к снижению уровня кортизола крови в 8 часов утра на следующий день, уровень АКТГ находится в пределах нижней четверти референсных значений или снижен. При болезни Иценко—Кушинга происходит уменьшение уровня кортизола в ходе большого дексаметазонового теста на 50% от исходного уровня и более, уровень АКТГ находится в пределах верхненормальных значений или повышен. Значительное повышение уровня АКТГ свидетельствует о вероятном АКТГ-эктопическом синдроме.

Топическая диагностика кортикостеромы основывается на применении полипозиционного УЗИ, КТ или МРТ. УЗИ позволяет с большой точностью диагностировать опухоли от 1 см и более, особенно у лиц без избыточной массы тела. На сканограммах доброкачественная опухоль представлена образованием однородной структуры с ровными контурами. Адренкортикальный рак при УЗИ — новообразование 4–5 см и более с нечеткими контурами и неоднородной структурой. Чувствительность метода при аденомах составляет 75–80%, специфичность — 80–85%. Предположить злокачественную природу опухоли УЗИ позволяет в 60–67% наблюдений. Следует учитывать, что объективных общепринятых ультразвуковых критериев злокачественной опухоли надпочечника (как коркового слоя, так и мозгового) не существует.

Основную роль отводят КТ с внутривенным контрастированием. Изучают локализацию опухоли, размеры, структуру, контуры, капсулу, распространенность патологического процесса, топографо-анатомические взаимоотношения с другими органами и магистральными сосудами, инвазию в окружающие структуры. Рассчитывают плотность в нативную, артериальную, паренхиматозную и отсроченную фазы, градиент контрастирования. Аденома при КТ представлена образованием округлой формы с четкими контурами, гомогенной или умеренно гетерогенной структурой, плотностью от –10 до 20 ЕД.Н, без признаков некрозов и кальцинатов (рис. 7.11).

Характерная особенность аденомы — низкая плотность. Опухоль может быть трактована как злокачественная при выявлении выражено неоднородной структуры вследствие участков некрозов, кровоизлияний и петрификации, нативной плотности 25–50 ЕД.Н. В ряде наблюдений при первом обследовании выявляют метастазы в печень и легкие, а также местную инвазию опухоли. Чувствительность и специфичность КТ в диагностике аденом при применении внутривенного контрастирования достигают 96 и 93%.

Получаемые при МРТ параметры позволяют достаточно достоверно предположить характер

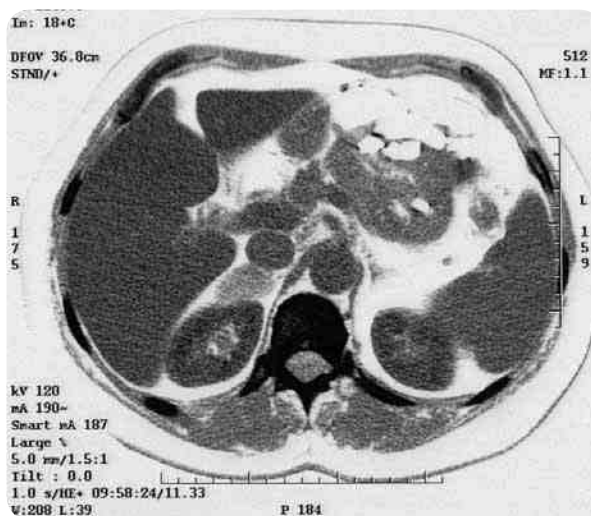


Рис. 7.11. Компьютерная томограмма. Кортикостерома правого надпочечника

изменений в надпочечниках. При МРТ аденома представлена образованием округлой или овальной формы однородной структуры с четкими контурами и изо- или гиперинтенсивным сигналом. На МР-томограммах аденокортикальный рак представлен образованием неомогенной структуры с неровными контурами. При использовании контрастных препаратов можно выявить инвазию опухоли в окружающие структуры. В целом МРТ в диагностике опухолей коры надпочечников, по-видимому, не имеет значимых преимуществ по сравнению с КТ.

Сцинтиграфия. Кортизолпродуцирующие опухоли выявляют благодаря накоплению меченных радионуклидами аналогов холестерина, таких как I-6β-йодметилнорхолестерин, Se-метилнорхолестерин. Функционирующие аденомы поглощают радиофармпрепарат, при этом отмечают уменьшение интенсивности накопления препарата контрлатеральным надпочечником.

Лечение. Единственным методом радикального лечения кортикостеромы является хирургический. При оказании анестезиологического пособия методом выбора считают сбалансированную нейролептаналгезию с ингаляцией закиси азота. Другие ингаляционные анестетики увеличивают концентрацию кортизола плазмы крови в 2–2,5 раза. Для профилактики тромбозов и инфекционных осложнений гиперкортицизма в ряде случаев в предоперационном периоде добиваются нормализации показателей кортизола плазмы. Назначают ингибиторы стероидогенеза (метирапон, кетоконазол, митотан).

При эндогенном гиперкортицизме, вызванном кортикостеромой надпочечника, показано проведение односторонней адреналэктомии. Методом выбора в настоящее время считают эндовидеохирургическую адреналэктомию (лапароскопическую или ретроперитонеоскопическую). К минимально инвазивным и щадящим методам хирургического лечения относят также и адреналэктомию из минидоступа. При опухоли более 8–10 см, признаках злокачественного роста, противопоказаниях к эндовидеохирургической операции выполняют традиционную адреналэктомию. На выбор оперативного до-

ступа влияют такие факторы, как размер опухоли, синтопия опухоли и окружающих органов. При невозможности исключить инвазию в окружающие структуры, при опухолях больших размеров оптимальными доступами считают торакофренотомию в 10-м межреберье, срединную лапаротомию. Лапаротомный доступ применяют и при сопутствующих заболеваниях органов брюшной полости, требующих сочетанного хирургического лечения. Другие доступы применяют редко.

Высокая вероятность развития в раннем послеоперационном периоде острой надпочечниковой недостаточности, обусловленной атрофией контрлатерального надпочечника, требует применения своевременной (профилактической) и адекватной заместительной терапии.

Прогноз. Прогноз при доброкачественной кортикостероме благоприятный, при злокачественной, как правило, неблагоприятный. У пациентов с кортикостеромой одного из надпочечников повышенный риск смертности отмечается в течение первого года после диагностики и хирургического лечения. В дальнейшем летальность не отличается от таковой среди остального населения. При аденокортикальном раке пятилетняя выживаемость составляет 16–38%. Рецидив опухоли, даже после расширенной адреналэктомии, отмечают в 23–85% наблюдений. Пациенты с агрессивным развитием опухоли умирают либо от осложнений, связанных непосредственно с ростом опухоли, либо от осложнений длительной предшествующей гиперкортизолемии (панкреатита, перфорации полого органа, развития оппортунистической инфекции, декомпенсации сердечной недостаточности).

Отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, рецидива злокачественной кортикостеромы в течение года после адреналэктомии является благоприятным прогностическим признаком. При злокачественной кортикостероме с отдаленными метастазами после проведения хирургического лечения показано назначение ингибиторов стероидогенеза — производных орто-пара-ДДТ (митотан, лизодрен, хлодитан), что может приводить в ряде случаев к регрессу клинической симптоматики и увеличению

продолжительности жизни. В большинстве наблюдений карцинома надпочечника не чувствительна к лучевой терапии.

В послеоперационном периоде для контроля эффективности хирургического лечения и раннего выявления рецидива заболевания исследуют уровень кортизола плазмы крови и уровень экскреции кортизола с суточной мочой через каждые 6 мес. в течение 2 лет, затем — ежегодно в течение 5 лет.

7.4.3. Андростерома

Андростерома — это андрогенпродуцирующая опухоль, которая развивается из сетчатой зоны коркового слоя либо из эктопической ткани надпочечников (забрюшинная жировая клетчатка, яичники, семенной канатик, широкая связка матки и др.).

Эпидемиология. Частота не превышает 3% среди других опухолей надпочечников. До 50% андростером злокачественные. Андростерому выявляют у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин, обычно в возрасте 20–40 лет.

Этиология. Причина развития опухоли неизвестна.

Патогенез. Обусловлен повышенной продукцией опухолью гормонов, в основном андрогенов.

Патологическая анатомия. Макроскопически андростерома — опухоль желтовато-коричневого или розовато-красного цвета, мягкоэластической консистенции, может содержать множество кист, участки кровоизлияний либо обширные некрозы. Микроскопически в ряде наблюдений опухоль может быть представлена неправильной формы светлыми клетками, в иных ситуациях — гипертрофированными клетками с темной цитоплазмой, с гиперхромными полиморфными ядрами. Андростерома может состоять из клеток с темной гомогенной цитоплазмой, образующей железистые структуры. Изредка в опухолях выявляют каверноподобные полости, выстланные кубическим эпителием, и кисты с истинными сосочками.

Клиническая картина. Избыточная продукция опухолевыми клетками андрогенов (ДГЭАС, андростендиона, тестостерона и др.)

обуславливает развитие вирильного и анabolicкого синдромов. Возможна повышенная продукция опухолью и других гормонов, например глюкокортикоидов, что влечет появление в клинической картине симптомов гиперкортицизма.

При дебюте опухоли в детском возрасте отмечают раннее половое и физическое развитие — ускорение роста, чрезмерное развитие мускулатуры, огрубение голоса. У девочек развивается гипертрофия клитора, отсутствует рост молочных желез и менструации, отмечается гипертрихоз, появляется угревая сыпь на лице и туловище, у мальчиков — ускоренное развитие вторичных половых признаков при атрофии яичек. В последующем рост детей замедляется. При манифестации заболевания в постпубертатном возрасте у женщин отмечают маскулинизацию, огрубение голоса, прекращение менструаций, атрофию молочных желез, матки, гипертрофию и вирилизацию клитора, усиление роста волос на лице, теле и конечностях (гирсутизм). У мужчин клинические проявления гиперандрогенизма менее выражены, поэтому андростерома может стать случайной находкой.

Диагноз. Диагноз подтверждают результаты лабораторных исследований — отмечают повышенное содержание в крови ДГЭАС, андростендиона и тестостерона. При этом прием дексаметазона не подавляет повышенную продукцию андрогенов, что свидетельствует об автономном функционировании опухоли.

В топической диагностике опухоли наибольшее значение имеют УЗИ, КТ, МРТ. Для выявления отдаленных метастазов применяют рентгенографию грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости, скинтиграфию костей.

Лечение хирургическое: удаление опухоли вместе с пораженным надпочечником.

Прогноз при своевременном удалении доброкачественной опухоли благоприятный, однако молодые пациенты нередко остаются низкорослыми. При злокачественной андростероме с отдаленными метастазами (печень, легкие) прогноз неблагоприятный. В химиотерапии злокачественных опухолей применяют хлодитан, митотан, лизодрен.

7.4.4. Кортикоэстрома

Кортикоэстрома — весьма редкая опухоль коры надпочечников, в избытке продуцирующая эстрогены. Обычно бывает злокачественной. Гиперпродукция эстрогенов ведет к развитию симптомов феминизации (феминизирующая опухоль). Как правило, новообразования достигают 5–6 см, нередко диагноз устанавливают, когда размеры опухоли достигают 10–14 см.

Этиология. Этиология заболевания неизвестна.

Патогенез. Обусловлен в основном избыточной продукцией эстрогенов, в ряде наблюдений — и глюкокортикоидов.

Патологическая анатомия. Макроскопически кортикоэстрома может быть представлена образованием красно-коричневого цвета, серокрасным на разрезе, имеющим множество кистозных полостей, заполненных студенистыми массами. Часто в опухоли обнаруживают очаги кровоизлияний. Микроскопически опухоль построена из клеток сетчатой и пучковой зон. Структура опухоли напоминает образования половых желез — по типу опухолей из хилюсных клеток яичника и опухолей яичек из клеток Лейдига, что связано с общим эмбриогенезом надпочечников и гонад. Выявляют беспорядочный солидный массив компактных клеток с плеоморфными ядрами. Множество фигур митоза, инвазия в синусоидальные сосуды, капсулу, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, очаги некроза — основные признаки злокачественного роста.

Клиническая картина. У девочек заболевание проявляется ускоренным физическим и ранним половым развитием, у мальчиков — отставанием полового созревания. У мужчин выявляют симптомы феминизации — гинекомастию, распределение жировой клетчатки по женскому типу, отсутствие волос на лице, повышение тембра голоса, атрофию яичек и полового члена, нарушение половой функции, олигоспермию.

Диагностика. В диагностике большое значение имеет повышение уровня эстрогенов (эстрадиола) в крови, результаты УЗИ, КТ или

МРТ. Для выявления отдаленных метастазов исследуют легкие, печень, кости.

Лечение хирургическое — удаление опухоли с пораженным надпочечником.

Прогноз аналогичен таковому при андростероме.

7.5. Феохромоцитома. Хромаффинные опухоли (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин)

Феохромоцитома (хромаффиннома) — опухоль из хромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы. Наибольший объем этих клеток отмечен в мозговом слое надпочечников. В то же время хромаффинная ткань локализуется в симпатических ганглиях и сплетениях, по ходу брюшной аорты (особенно у места отхождения нижней брыжеечной артерии — орган Цуккеркандля), области солнечного сплетения, в воротах печени и почек, в стенке мочевого пузыря, в широкой связке матки, по ходу кишечника, в средостении, миокарде, на шее, в полости черепа и др.

Исторические данные. В 1886 г. немецкий патологоанатом А. Fraenkel обнаружил при вскрытии двухстороннюю опухоль мозгового слоя надпочечников. В 1894 г. С.Р. Oliver и Е.А. Schafer впервые сообщили об экстракте, выделенном из надпочечников и обладающим мощным сосудосуживающим эффектом. Несколько позднее был впервые выделен первый из катехоламинов — адреналин (J. Takamine). В 1893 г. для обозначения новообразований надпочечников, выделяющих адреналин, Manasse предложил термин «парагангиома». Собственно термин «феохромоцитома» ввел в 1912 г. G. Pick: было подмечено, что при обработке гистологического препарата опухоли солями хрома (*chromos*) клетки ее окрашивались в бурый цвет (*phaios*). Первую успешную операцию по удалению опухоли хромаффинной ткани выполнил в 1926 г. швейцарский хирург С. Roux.

Эпидемиология. Феохромоцитому несколько чаще выявляют у женщин, обычно в возрасте 30–50 лет. Частота в популяции достигает 1 на 200 000, хотя некоторые авторы считают ее более высокой.

В 10% наблюдений выявляют поражение обоих надпочечников, в 10% случаев отмечают вненадпочечниковую локализацию опухоли (параганглиомы), 10% больных составляют дети, 10% хромаффинных опухолей имеют семейный характер и примерно в 10% наблюдений выявляют злокачественные феохромоцитомы (так называемое правило 10%). Злокачественные феохромоцитомы называют феохромобластомами, они чаще имеют вненадпочечниковую локализацию.

Семейный характер заболевания обычно связывают с развитием синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН ПА и МЭН ПБ). Описаны сочетания феохромоцитомы с болезнью Реклингхаузена, болезнью фон Хиппеля—Линдау (ангиоматоз сетчатки и гемангиобластома мозжечка) и другими заболеваниями.

Этиология и патогенез. Основное значение придают повышенной продукции опухоли катехоламинов. Патологические изменения касаются практически всех органов и систем организма, особенно сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной. Адреналин оказывает стимулирующее действие преимущественно на α_2 - и β_2 -адренергические рецепторы, норадреналин — на α_1 - и β_1 -адренорецепторы. Влияние адреналина обуславливает увеличение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, повышение систолического АД и возбудимость миокарда (возможны нарушения ритма сердечных сокращений), спазм сосудов кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости. Адреналин вызывает гипергликемию и усиливает липолиз. Норадреналин повышает как систолическое, так и диастолическое АД, вызывает спазм сосудов скелетных мышц, увеличивая периферическое сопротивление. Влиянием норадреналина обусловлены вегетативно-эмоциональные нарушения — возбуждение, испуг, тахикардия, расширение зрачка, обильное потоотделение, полиурия, пилоэрекция и др. Значительные изменения вегетативного и психоэмоционального характера вызывает дофамин.

Длительная гиперкатехоламинемия и артериальная гипертензия приводят к изменениям

миокарда (так называемая катехоламиневая миокардиодистрофия) вплоть до развития некоронарогенных некрозов миокарда. Избыточное поступление катехоламинов в кровь вызывает спазм периферических сосудов с централизацией кровообращения, гиповолемической артериальной гипертензией, ишемическую атрофию канальцевого эпителия почек.

Полагают, что в патогенезе заболевания имеет значение не только поступление большого количества катехоламинов в кровоток, но и развивающееся истощение депрессорной системы, а также повышение чувствительности самих адренергических рецепторов.

Патологическая анатомия. Феохромоцитома макроскопически имеет округлую форму, окружена плотной капсулой. На разрезе опухоль буро-коричневой или желтовато-коричневой окраски, хотя может быть бледно-серой, серовато-красного цвета. Ткань опухоли может включать участки некроза, кровоизлияний, обызвествления, кистозные полости, в том числе заполненные кровью. Отличительной считают способность клеток феохромоцитомы окрашиваться солями хрома в бурый цвет. По гистологическому строению выделяют опухоли солидного, альвеолярного, трабекулярного, дисконкомплексированного и смешанного строения. Более однородную структуру имеют альвеолярные опухоли, представленные небольшими овальными или крупными полигональными клетками. Солоидные опухоли отличаются от описанных более крупными опухолевыми массивами. Трабекулярные феохромоцитомы имеют характерные солидные тяжи, соединяющиеся друг с другом и разделенные тонкостенными синусоидными сосудами. Дисконкомплексированные феохромоцитомы демонстрируют утрату органоидности структур и хаотичное расположение клеток. В целом же морфологическая структура феохромоцитомы обычно пестрая, нередко отмечают сочетание нескольких типов строения с преобладанием одного из них.

В 15–20% наблюдений выявляют типичные морфологические признаки злокачественного роста — клеточный и ядерный полиморфизм, повышенную митотическую активность, инвазию в сосуды, прорастание капсулы. Тем не

менее в подавляющем большинстве подобных наблюдений такие опухоли протекают доброкачественно и не сопровождаются метастазированием. Некоторые исследователи трактуют опухоль как феохромобластому только при выявлении ее отдаленных метастазов.

Клиническая картина. Феохромоцитомата отличается от других гормонально-активных опухолей надпочечников наиболее значимыми и опасными нарушениями гемодинамики. По клиническому течению выделяют пароксизмальную, постоянную и смешанную форму заболевания.

Пароксизмальная форма является наиболее частой (35–85%) и характеризуется внезапным резким повышением АД (до 250–300 мм рт. ст. и выше), сопровождающимся головной болью, головокружением, сердцебиением, чувством страха, бледностью кожных покровов, потливостью, дрожью во всем теле, болями за грудиной и в животе, одышкой, нарушением зрения, тошнотой, рвотой, полиурией, повышением температуры тела. Такие характерные для пароксизмальной формы феохромоцитомы симптомы, как головная боль, сердцебиение и повышенное потоотделение, объединяют в триаду Карнея, которую выявляют у 95% больных. Важными диагностическими признаками катехоламинового криза считают также микроцитоз, эритроцитоз, лимфоцитоз, гипергликемию и глюкозурию. Обычно приступ провоцируют физическое напряжение, изменение положения тела, пальпация опухоли, обильный прием пищи или алкоголя, стрессовые ситуации (травмы, операции, роды и др.), мочеиспускание. Продолжительность кризов весьма переменна — от нескольких минут до нескольких часов.

Постоянная форма заболевания проявляется стойким повышением АД и схожа с течением эссенциальной гипертензии.

Смешанная форма подразумевает кризы на фоне постоянно повышенного АД.

При тяжелом течении криза, не поддающегося влиянию консервативной терапии, возможна беспорядочная смена высокого и низкого АД — неуправляемая гемодинамика. Это угрожающее жизни больного состояние назы-

вают катехоламиновым шоком, который развивается у 10% больных, чаще у детей.

Большие диагностические трудности могут быть обусловлены вариабельностью симптоматики при феохромоцитоме, возможностью нетипичного течения заболевания и наличием клинических «масок». Наиболее часто описывают такие клинические «маски», как тиреотоксический криз, инфаркт миокарда, инсульт, заболевания почек, абдоминальный синдром с картиной «острого живота» («ложный острый живот»), токсикоз беременных, диэнцефальный (гипоталамический) синдром и др.

Диагностика. Лабораторные методы диагностики направлены на выявление высокого уровня катехоламинов и их метаболитов в моче. Исследуют экскрецию катехоламинов, ванилилминдальной и гомованилиновой кислоты в суточной моче (точность метода достигает 90%) либо в моче, собранной в течение 3 ч после гипертонического криза.

Определение уровня катехоламинов в крови имеет меньшее диагностическое значение и оправдано во время приступа при недоступности других методов лабораторной диагностики.

В настоящее время установлено, что наибольшей диагностической чувствительностью при опухолях хромаффинной ткани обладает фракционированное определение метанефринов (метилированных производных катехоламинов). Определяют уровень метанефрина и норметанефрина в суточной моче. Чувствительность и специфичность метода превышает 95%.

В топической диагностике наибольшее и, по-видимому, равноправное значение имеют КТ (рис. 7.12) и МРТ. Последнему методу отдают предпочтение у детей, беременных женщин и пациентов с непереносимостью специфических контрастных препаратов.

Методом функциональной топической диагностики считают скинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (рис. 7.13, см. вклейку), позволяющую провести дифференциальную диагностику феохромоцитомы и параганглиомы с опухолями иного происхождения, а также степень распространенности поражения (множественные опухоли и метастазы).



Рис. 7.12. Компьютерная томограмма. Феохромоцитома левого надпочечника

В последние годы увеличивается роль ПЭТ в диагностике опухолей хромаффинной ткани. Результаты ПЭТ с такими радиофармпрепаратами, как 6-¹⁸F-фтордопамин, ¹⁸F-дигидрокси-фенилаланин, ¹¹C-гидроксиэфедрин, ¹¹C-адреналин превосходят показатели сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином.

В сложных диагностических ситуациях, особенно при вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы, применяют ангиологические технологии — артериографию, флебографию с селективным забором венозной крови из «зон интереса» в системе нижней и верхней полых вен для определения уровня катехоламинов. В зоне расположения опухоли концентрация катехоламинов в оттекающей венозной крови оказывается значительно выше.

Лечение катехоламинпродуцирующих опухолей только хирургическое и должно проводиться в специализированных стационарах. Большая вероятность развития в ходе операции смертельно опасных гемодинамических нарушений и метаболических расстройств требует тщательной медикаментозной подготовки больного в предоперационном периоде, прецизионной хирургической техники и высококвалифицированного анестезиологического обеспечения. В комплексной предоперационной подготовке используют α -адреноблокаторы (феноксифензамин, празозин, реджитин),

ингибиторы синтеза катехоламинов (α -метилпаратирозин), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.), при выраженной тахикардии, нарушениях ритма — β -адреноблокаторы (обзидан, атенолол и др.), но только на фоне приема α -адреноблокаторов и эффективного контроля АД, а также седативные и снотворные препараты.

При развитии катехоламинового криза вводят внутривенно фентоламин, реджитин, натрия нитропруссид, нитроглицерин. Если гипертонический криз становится затяжным и его не удается купировать консервативной терапией в течение 2,5–3 ч, развивается катехоламино-вый шок (неуправляемая гемодинамика) и тогда предпринимают экстренную операцию по жизненным показаниям.

Прогноз в целом благоприятный, в том числе и при феохромобластоме, если не выявляют отдаленные метастазы. Рецидив заболевания возможен в 5–12% наблюдений. Примерно в 50% наблюдений сохраняется тенденция к тахикардии, умеренная транзиторная или постоянная артериальная гипертензия, хорошо контролируемая медикаментозными средствами.

7.6. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (С.П. Ветшев, П.Л. Янкин)

Опухоли надпочечников, не приводящие к развитию характерных клинических признаков гиперкортицизма, первичного гиперальдостеронизма, феохромоцитомы, феминизирующей или вирилизирующей опухоли, ранее считали сравнительно редкими новообразованиями. Они являются, как правило, случайной находкой при УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки, предпринятых по поводу других заболеваний. Применяемый в таких ситуациях термин «инциденталомы»* подчеркивает, что опухоль выявлена случайно и клинически бессимптомна.

Новообразования надпочечников, не имеющие гормональной активности и признаков

* От англ. *incident* и лат. *incidens* — случай, случайность, побочное обстоятельство.

злокачественного роста, зачастую представляют трудности в дифференциальной диагностике и выборе лечебной тактики. Это тем более справедливо для редких новообразований надпочечников, естественное клиническое течение которых отличается неопределенностью и мало изучено. Большинство таких опухолей обнаруживают случайно с помощью изобразительных методов диагностики, частота их выявления составляет 1–4%. С внедрением и развитием высокоточной цифровой аппаратуры, современных томографов и новых технологий частота их выявления только увеличивается.

Наибольшее значение в уточнении диагноза придают КТ и МРТ, при этом важную роль играют характеристики плотности изучаемых новообразований. Точность указанных методов существенно повышается с применением спирального сканирования. МРТ с технологией *chemical shift imaging* позволяет получить отличное контрастное разрешение и способно предоставить информацию об опухолях размером до 5 мм. Анатомическую детализовку изучают на T_1 -взвешенных изображениях.

Получение точной и адекватной информации при изучении таких опухолей имеет определяющее значение, поскольку большинство их являются доброкачественными и не подлежат оперативному лечению. Следовательно, выбор в пользу динамического наблюдения должен быть сделан фактически на основании результатов лучевых методов диагностики. Если все же оперативное лечение оказывается необходимым, детальное описание зоны патологического процесса, особенностей кровоснабжения, синтопии опухоли и окружающих структур позволят спланировать операцию, безопасно выполнить ее эндовидеохирургическим способом либо сформулировать противопоказания к применению щадящих хирургических технологий. Открытое вмешательство остается методом выбора в лечении пациентов со злокачественной опухолью надпочечника. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии по-прежнему крайне невелика и по сути ограничена лишь дифференциальной диагностикой вторичных образований надпочечников.

Несмотря на то что большинство редких опухолей надпочечников являются гормонально-неактивными, все пациенты должны быть рутинно подвергнуты лабораторному изучению гормонального статуса. Выполняют исследование уровня кортизола, метанефринов, катехоламинов, ВМК, альдостерона в суточной моче, проводят изучение уровня K^+ и ренина в плазме крови.

Эпидемиология. Частота обнаруженных таким образом опухолей надпочечников неуклонно возрастает и варьирует в пределах 1,5–10%. Обычно их выявляют в возрасте 30–60 лет, чаще у женщин и в 60% опухоли имеют левостороннюю локализацию. В 3–4% наблюдений новообразования выявляют в обоих надпочечниках. Среди всех больных, находящихся на обследовании по поводу различных заболеваний надпочечников, частота инциденталом достигает 18–20%. По данным секционных статистик частота случайно выявленных опухолей надпочечников составляет в среднем 8,7% (варьирует от 1,5 до 15%). Большинство инциденталом, согласно мнению некоторых авторов, представлены аденомами и метастазами опухолей других органов.

Среди случайно выявленных заболеваний надпочечников наиболее часто встречаются аденомы коркового слоя (около 30%), аденоматоз или диффузно-узелковая гиперплазия коры надпочечника, феохромоцитомы (10%). Намного реже диагностируют кисты (ретенционные, паразитарные) и псевдокисты надпочечников (менее 0,08%), липомы, миелолипомы (менее 0,2%), лимфомы, сосудистые опухоли надпочечников и др. Ежегодная частота рака коры надпочечников обычно не превышает 2 наблюдений на 1 млн населения (0,02–0,04% всех злокачественных опухолей). По данным клиники Мейо, частота адренокортикального рака среди обследованных в учреждении пациентов с заболеваниями надпочечников составила 1,2%.

Топическая диагностика. Наибольшее значение придают полипозиционному УЗИ (редко, по строгим показаниям — в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией), КТ, МРТ, селективной ангиографии (артериографии, фле-

бографии). Реже используют радионуклидную скintiграфию (^{123}I -метайодбензилгуанидин, NP-59, ^{131}I -19-йодхолестерол).

Для дифференциальной диагностики злокачественных кортикоостером используют иммуногистохимические реакции: положительную реакцию с P53 и отсутствие реакции с моноклональными антителами к кератинам. Одним из онкомаркеров считают ДГЭАС, уровень которого при раке коры надпочечников обычно повышен.

По-видимому, в ряде наблюдений случайно выявленные гормонально-неактивные опухоли надпочечников на самом деле проявляют некоторую гормональную активность. Однако это не приводит к формированию известных клинических синдромов — гиперкортицизма, минералокортицизма, гиперкатехоламинемии и пр. Для оценки функциональной активности выявленной опухоли определяют содержание свободного кортизола, метанефринов/катехоламинов, альдостерона в суточной моче, применяют малую дексаметазоновую пробу.

Если суточный ритм секреции кортизола нарушен, и нет подавления секреции кортизола в ходе малого дексаметазонового теста, следует предположить «преклинический» синдром Кушинга даже при отсутствии клинических признаков эндогенного гиперкортицизма и нормальном уровне кортизола в суточной моче. В сложных диагностических ситуациях функциональную активность опухоли оценивают по результатам селективной надпочечниковой флебографии с определением уровня гормонов в оттекающей венозной крови. Важно помнить о возможности развития криза при феохромоцитоме и тщательно исключить этот диагноз до проведения исследования.

Дифференциальный диагноз. При выявлении инциденталомы дальнейшую дифференциальную диагностику проводят среди следующих основных групп заболеваний:

- первичное поражение самих надпочечников (опухоль, гиперплазия, киста, гематома и др.);
- вторичное, метастатическое поражение надпочечников (метастазы рака легких, молоч-

ной железы, щитовидной железы, ободочной и прямой кишки, почки, меланомы и др.) — 8–13%;

- имитирующие опухоль надпочечников заболевания (почек, тела и хвоста поджелудочной железы, печени, селезенки, расположенных рядом крупных сосудов и др.).

Важно помнить о возможности патологических изменений в эктопированной надпочечниковой ткани.

Лечение. Выявление гормональной активности исходно бессимптомной опухоли является показанием к операции. Подлежат хирургическому удалению и образования, превышающие 4–5 см при отсутствии гормональной активности. Опухоль меньшего размера, но имеющая признаки злокачественности (быстрый рост, неоднородность структуры, неровность и нечеткость контуров, наличие микрокальцинатов, обильная васкуляризация, атипичные клетки при тонкоигольной аспирационной биопсии и др.), также следует подвергать оперативному удалению в специализированном стационаре. Динамическое наблюдение за больным со случайно выявленной опухолью надпочечника оправдано при небольших размерах образования (менее 4 см), отсутствии признаков злокачественного роста и гормональной активности.

Таким образом, термин «инциденталома» (иногда называют «адреналома») является собирательным понятием и указывает на то, что выявленная (чаще случайно) опухоль не привела к развитию типичной клинической картины эндогенного гиперкортицизма, первичного гиперальдостеронизма, феохромоцитомы, феминизирующей или вирилизирующей опухоли. Этот диагноз должен рассматриваться лишь как предварительный (рабочий) и нацеливать врача на применение определенного алгоритма исследований, который позволит установить клинический диагноз и принять оптимальное решение о тактике ведения больного (операция, наблюдение).

Кисты надпочечников

Исторические данные. Первое описание кисты надпочечника сделал в 1670 г. венский анатом Грейзелиус (Greiselius).

Эпидемиология. В настоящее время частота кист среди случайно выявленных опухолей надпочечников варьирует от 4 до 20%. Чаще их обнаруживают у женщин, одинаково часто как справа, так и слева. Киста надпочечника может быть обнаружена в любом возрасте. Тем не менее если кисту выявляют в детском возрасте необходима дифференциальная диагностика с кистозной нейробластомой.

Диагноз. Наибольшей точностью в диагностике кист надпочечников обладает КТ (рис. 7.14).

Как уже было отмечено, в большинстве наблюдений (более 30%) киста надпочечника является случайной находкой. У остальных больных к более или менее целенаправленному диагностическому поиску могут привести такие клинические признаки, как боль в животе (порядка 15–20% наблюдений), опухолевидное образование в области живота (~10%), артериальная гипертония (7–10%), боль в боку (6–8%) и поясничной области (2–3%). Частота остальных клинических симптомов не превышает 1–2%. Артериальная гипертония требует дифференциальной диагностики с кистозной формой феохромоцитомы.

Большинство клиницистов выделяют истинные кисты и псевдокисты. Согласно появившейся еще в середине 60-х годов прошлого столетия классификации, выделяют кисты

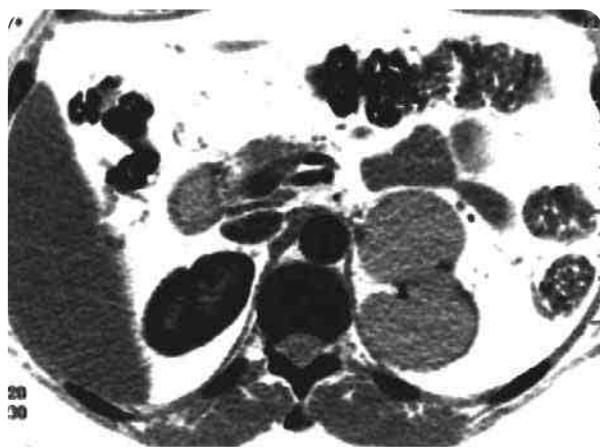


Рис. 7.14. Компьютерная томограмма. Киста левого надпочечника

эндотелиальные, эпителиальные, паразитарные и псевдокисты. Более 50% наблюдений представлены псевдокистами, частота эндотелиальных и эпителиальных кист составляет 22–26 и 5–7% соответственно. Реже выявляют паразитарные кисты (не более 3%). В 10–12% наблюдений природу доброкачественной кисты не удается установить.

Истинная киста может быть доброкачественным или злокачественным образованием, содержащим эпителиальные или эндотелиальные клетки. Эндотелиальные кисты включают лимфангиоматозную (серозную) и ангиоматозную кисту (гемангиому). Эти кисты обычно бывают малого размера и множественными. Эпителиальные кисты часто относят к так называемым glandулярным (железистым) кистам. Поскольку в норме надпочечник не содержит железистых и протоковых структур, предполагают, что такие кисты могут происходить из эмбриональных остатков.

Псевдокиста является наиболее часто клинически диагностируемым типом кисты надпочечника. В отличие от истинной кисты, у псевдокисты отсутствует эпителиальная выстилка. Патогенез псевдокисты обычно связывают с предшествовавшим кровоизлиянием или паразитарной инвазией. Реже образование псевдокисты связано с исходом кистозной дегенерации доброкачественного или злокачественного образования.

Равновероятным признаком псевдокисты и паразитарной кисты считают кальциноз стенок объемного образования.

Геморрагические псевдокисты надпочечника могут содержать тонкостенные сосудистые канальцы. Проведенное иммуногистохимическое исследование этих канальцев подтвердило их сосудистое происхождение. Таким образом, сформировалось мнение, что многие из геморрагических кист могут иметь эндотелиальную природу. Дифференцировать геморрагическую псевдокисту и эндотелиальную кисту даже морфологически достаточно трудно. Наибольшие трудности испытывают при обнаружении в геморрагической псевдокисте признаков папиллярной эндотелиальной гиперплазии, которую,

в свою очередь, следует уже дифференцировать с ангиосаркомой. В пользу папиллярной эндотелиальной гиперплазии при геморрагической псевдокисте будет свидетельствовать отсутствие клеточной атипии, гиалиновые внутриклеточные включения и отсутствие инвазии в окружающие ткани.

В большинстве наблюдений пациенты предъявляют неспецифические жалобы на ощущение дискомфорта в животе или поясничной области. Выраженный болевой синдром может быть связан с разрывом псевдокисты или кровоизлиянием в нее. Псевдокиста надпочечника также может быть инфицированной, чему может сопутствовать боль, а также признаки инфекционного процесса и интоксикации (повышение температуры тела, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево в анализах крови).

Паразитарные кисты обычно бывают представлены эхинококковыми кистами (*Echinococcus granulosus*, син.: эхинококкоз гидатидный, эхинококкоз однокамерный). В большинстве наблюдений при эхинококкозе в патологический процесс вовлечена печень (60%) и легкие (20%). Частота поражения надпочечника среди больных эхинококкозом не превышает 0,5%.

В анализах крови выявляют эозинофилию и гипогаммаглобулинемию. Для уточнения диагноза выполняют серологические тесты на эхинококкоз. Наиболее чувствительными серологическими тестами считают метод обнаружения специфических антител или антигенов с помощью иммобилизованного на антигене или антителе фермента (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), а также реакцию непрямой гемагглютинации.

В инструментальной диагностике наибольшее значение имеет КТ, поскольку позволяет обнаружить дочерние кисты. Эхинококковые кисты надпочечников часто остаются бессимптомными. Клиническая картина не имеет характерных черт, большинство клинических признаков неспецифичны. Те или иные симптомы могут быть выявлены, когда размеры кисты превысят 5–6 см.

Лечение. Единых рекомендаций по лечебной тактике при кистах надпочечников (за исклю-

чением паразитарных) не существует. Некоторые авторы рекомендуют пункцию и аспирацию малых бессимптомных кист под контролем лучевых методов, а хирургическое лечение — при кистах более 5 см. Иной лечебный подход включает пункцию, аспирацию и склерозирование также под контролем лучевых методов только тех доброкачественных кист, естественное течение которых сопровождается клинической симптоматикой. Показанием к хирургическому лечению считают рецидив кисты после попытки миниинвазивного лечения. Большинство специалистов считают целесообразным наблюдать пациентов с доброкачественными кистами надпочечников небольших размеров при отсутствии каких-либо симптомов. Оперативное лечение может быть предпринято при кистах больших размеров, при отрицательных результатах динамического наблюдения, появлении у больных жалоб и клинических симптомов, которые не могут быть трактованы в пользу иного заболевания по результатам проведенного обследования. Иссечение, энуклеация кисты или адреналэктомия могут быть безопасно выполнены эндовидеохирургическим способом. Признаки злокачественного роста служат показанием к традиционной операции в соответствующем онкологическим принципам объеме.

Иную тактику избирают при эхинококкозе с поражением надпочечника. При эхинококковых кистах небольших размеров (до 3 см) целесообразно начать лечение с химиотерапии (альбендазол и его аналоги). При кистах больших размеров выполняют адреналэктомию. Послеоперационную противорецидивную терапию альбендазолом считают обязательным компонентом лечения.

Миелолипома. Миелолипома — доброкачественная опухоль, состоящая из сочетания зрелой жировой ткани с кроветворной.

Исторические данные. Это новообразование надпочечника было впервые описано Гирке в 1905 г.

Эпидемиология. Миелолипому считают редкой опухолью, ее обнаруживают у 0,08–2% населения. В большинстве наблюдений является доброкачественной, не функционирует и обыч-

но бессимптомная. Чаще миелолипому выявляют случайно с помощью изобразительных (лучевых) методов диагностики или на аутопсии. Реже диагностике опухоли способствуют клинические симптомы, как правило — вторичные: по отношению к кровоизлиянию, инфаркту или сдавлению окружающих структур. Существует несколько описаний миелолипомы, ассоциированной с эндокринной функцией (дефицит 21-гидроксилазы, синдром Кушинга). Также описана взаимосвязь миелолипомы с надпочечниковой недостаточностью, первичным гиперальдостеронизмом и феохромоцитомой.

Патологическая анатомия. Опухоль состоит из жировой и миелоидной (гемопоэтической) ткани. Возможно, эти опухоли происходят из ретикулоэндотелиальных клеток капилляров. Было показано, что эти клетки могут подвергнуться аденокортикальной метаплазии в ответ на такие стимулы, как некроз, кровоизлияние, инфекция и стресс. Также было показано, что эти опухоли образуются вследствие эмболии клетками гемопоэтического ростка и эктопической миелоидной гиперплазии. Ассоциация с другими функционально активными опухолями заставила многих авторов предположить, что миелолипомы надпочечников необходимо рассматривать в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии.

Диагноз. Наибольшее значение имеет КТ (рис. 7.15).

Миелолипомы имеют низкую плотность, варьирующую в разных участках от -10 до -60 ЕД.Н (до $-100...-200$ ЕД.Н), участки кальциноза. Присутствие большого количества жировой ткани и плотность менее -30 ЕД.Н позволяет подтвердить диагноз. Дифференциальную радиологическую диагностику следует проводить с тератомой, липосаркомой, аденомой, метастазом, первичным раком коры надпочечника, липомой забрюшинной клетчатки и ангиомиолипомой. В сложных диагностических ситуациях применяют МРТ.

Лечение. В большинстве наблюдений опухоль не требует оперативного лечения. Адреналэктомия (преимущественно эндовидеохи-

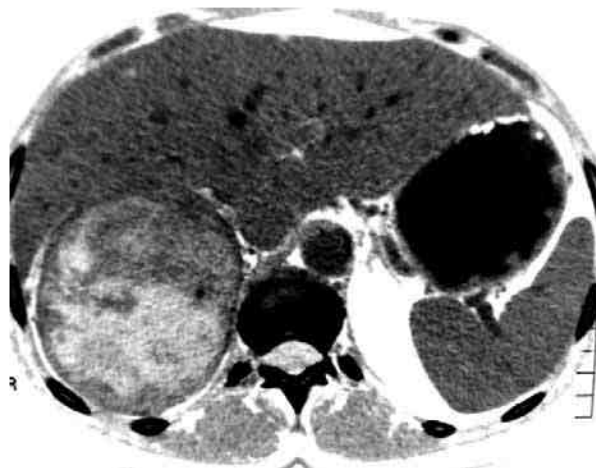


Рис. 7.15. Компьютерная томограмма. Миелолипома правого надпочечника

рургическую) выполняют при наличии клинических симптомов, ненадежности клинического диагноза (невозможность исключить иную опухоль или злокачественный характер), росте миелолипомы при динамическом наблюдении.

Гемангиома — редкая доброкачественная опухоль, развивающаяся из кровеносных сосудов.

Исторические данные. Первую адреналэктомию по поводу гемангиомы выполнили Джонсон и Йенсен в 1955 г. С того времени в литературе опубликовано чуть более 50 наблюдений этой опухоли.

Эпидемиология. Большинство гемангиом выявлено у пациентов 40–70 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1:2. Как правило, это доброкачественное новообразование небольших размеров, не функционирующее. Опухоли больших размеров (более 20 см) сопровождаются высоким риском кровотечения. Гистологически опухоль обильно васкуляризована, имеет выраженный кавернозный компонент.

Диагноз. В диагностике наибольшую роль отводят КТ с внутривенным контрастным усилением. На томограммах выявляют усиленное накопление контрастного препарата по периферии и ослабление сигнала от центральной зоны опухоли, которая отличается отсроченным на-

коплением контрастного препарата. Типичным для гемангиом считают множество вкраплений кальцинатов. При МРТ отмечают низкий сигнал на T_1 - и умеренный или высокий сигнал на T_2 -взвешенных изображениях. Зоны некроза и кровоизлияния усиливают сигнал на T_1 -взвешенных изображениях.

Лечение. Большинство авторов рекомендуют адrenaлэктомию при гемангиомах, сопровождающихся клинической симптоматикой, опухолях с признаками злокачественного роста (дифференциальный диагноз с гемангиосаркомой), а также при крупных новообразованиях ввиду высокого риска кровотечения. При больших доброкачественных опухолях, сопровождающихся клинической симптоматикой, методом выбора считают эндовидеохирургическую адrenaлэктомию.

Лимфангиома — доброкачественная опухоль из лимфатических сосудов, состоящая из нескольких крупных полостей, выстланных эндотелием и заполненных серозной жидкостью.

Эпидемиология. Лимфангиому считают одной из распространенных кистозных опухолей надпочечника. Ее классифицируют, как эндотелиальную кисту, частота достигает 16% в структуре кист этой локализации — только геморрагическая псевдокиста имеет большую частоту. Большинство таких новообразований имеют малые размеры. Чаще их выявляют случайно на аутопсии. Лимфангиома обычно многокамерная, часто содержит кальцинаты. Содержимое кист может варьировать от прозрачного до геморрагического.

Диагноз. В диагностике наибольшее значение имеют УЗИ, КТ. Дифференцировать новообразование от организующейся геморрагической псевдокисты бывает трудно ввиду того, что оба образования содержат эндотелиальные клетки.

Лечение. Хирургическое лечение выполняют редко, поскольку лимфангиома обычно представлена малой и бессимптомной опухолью.

Метастатическое поражение надпочечников выявляют у 10–25% больных злокачественными новообразованиями других органов. Почти у половины таких больных метастазы имеют

двухстороннюю локализацию. Наиболее часто в надпочечниках выявляют метастазы рака легкого, молочных желез, почек, реже — меланомы, поджелудочной железы, семиномы, других опухолей. Также в большинстве наблюдений метастазы в надпочечники сочетаются с метастазами других локализаций и зачастую бывают отражением глубокой генерализации опухолевого процесса, диссеминации первичной опухоли и свидетельством плохого прогноза.

Клиническая картина. Клиническое течение, как правило, бессимптомное. Метастаз зачастую обнаруживают случайно, при очередном контрольном обследовании. При метастазах большого размера клиническим проявлением может быть боль, уменьшение массы тела, слабость, утрата аппетита и прочие признаки онкологического процесса. Считают, что надпочечниковая недостаточность развивается не более чем в четверти наблюдений и только при двухстороннем поражении. Кровоизлияние на фоне некроза опухоли отмечают редко, тем не менее описаны наблюдения экстренных операций вследствие этого осложнения.

Диагноз. В диагностике используют УЗИ, КТ и МРТ. Кроме того, обоснованное подозрение метастатического поражения надпочечника — по сути единственное показание к пункционной биопсии при опухолях этой локализации (за исключением пункции и аспирации кистозных образований как этапа минимальноинвазивного лечения). ПЭТ также позволяет провести дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного поражения.

Лечение. Согласно современным рекомендациям, адrenaлэктомию выполняют при отсутствии других отдаленных метастазов первичной опухоли. В послеоперационном периоде проводят химио- или лучевую терапию с учетом чувствительности первичной опухоли. Благоприятным прогностическим фактором считают продолжительность безрецидивного периода более 6 мес. Хуже прогноз у пациентов с неизвестной локализацией первичного очага, средняя продолжительность жизни которых составляет порядка 7 мес.

Литература

- Ветшев П.С., Коваленко Е.И., Полушин Г.В. Рациональная хирургическая тактика при случайно выявленных опухолях надпочечников // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — С. 81–85.
- Ветшев П.С., Симоненко В.Б., Ипполитов Л.И. и др. Артериальная гипертензия, обусловленная катехоламинсекретирующими опухолями // Медицинская помощь. — 2004. — № 6. — С. 11–16.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Феохромоцитома: патогенез, клиника, диагностика, лечение. — М., 2003. — 36 с.
- Кондрашин С.А., Ветшев С.П., Полушин Г.В. Артериальная гипертензия надпочечникового генеза: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — С. 54–60.
- Мишинёв О.Д., Шёголев А.И. Патологическая анатомия опухолей надпочечников. — М.: Издательство РГМУ, 2005. — 88 с.
- Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
- Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. — СПб.: Питер, 2004. — 960 с.
- Adrenal glands: diagnostic aspects and surgical therapy / Ed. D. Linos, J.A. van Heerden. — Berlin: Springer-Verlag, 2005. — 362 p.
- Chrisoulidou A., Kaltsas G., Ilias I. The diagnosis and treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma // *Endocr.-Related Cancer*. — 2007. — Vol. 14. — P. 569–585.
- Endocrine surgery / Ed. A.E. Schwartz, D. Pertsemlidis, M. Gagner. — Marcell Decker Inc., 2004. — 711 p.
- Gordon R.D., Mulatero P., Stowasser M. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89 (3). — P. 1045–1050.
- Guerrieri M., De Sanctis A., Crosta F. Adrenal Incidentaloma: surgical update // *J. Endocrinol. Invest.* — 2007. — Vol. 30. — P. 200–204.
- Kebebew E., Siperstein A.E., Clarc O.H., Duh Q.Y. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms // *Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 137. — P. 948–953.
- Pacak K., Lenders J.W.M., Eisenhofer G. Pheochromocytoma. — Blackwell Publishing, 2007. — 172 p.
- Quayle F.J., Spittle J.A., Pierce R.A. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous // *Surgery*. — 2007. — Vol. 142. — P. 497–504.
- Renal and adrenal tumors: biology and management / Ed. A. Belldgrun. — Oxford University Press, 2003. — 614 p.
- Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B. et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136. — P. 1227–1235.

7.7. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (Л.Н. Самсонова)

Термин «врожденная гиперплазия коры надпочечников» (ВГКН*) объединяет группу аутосомно-рецессивно наследуемых нарушений надпочечникового стероидогенеза, в основе которых лежит дефект транспортного белка (STAR-протеина) или ферментных систем (P450_{sc}, 3β-HSD, P450_{c17}, P450_{c21}, P450_{c11β}, P450-оксидоредуктазы), необходимых для синтеза кортизола.

Исторические данные. Врожденная гиперплазия коры надпочечников впервые описана в 1865 г. Кречю. В 1950 г. Уилкинс предложил патогенетическую терапию заболевания кортизоном.

Эпидемиология. Наибольшую распространенность среди группы наследственных ферментопатий надпочечникового стероидогенеза имеет 21-гидроксилазный дефицит (P450_{c21}). По данным неонатального скрининга распространенность классических форм данной ферментопатии варьирует от 1:232 среди эскимосов Юпик до 1:10 000–1:15 000 новорожденных в странах Европы и Америки. В структуре ВГКН на долю классического 21-гидроксилазного дефицита приходится 90–95% случаев, при этом наиболее тяжелый вариант заболевания — сольтерияющая форма — диагностируется в 75% случаев. Неклассическая форма 21-гидроксилазного дефицита представляет собой менее тяжелое, но достаточно распространенное заболевание. Частота неклассической формы 21-гидроксилазного дефицита в общей популяции составляет 0,3%. Дефицит 11β-гидроксилазы (P450_{c11β}) — вторая по распро-

* Общепринятым названием этого заболевания является также термин «врожденная дисфункция коры надпочечников» или сокращенно ВДКН (Примеч. ред.).

страненности форма ВГКН. Диагностируется в 5–7% всех случаев ВГКН. Заболеваемость составляет 1:100 000 новорожденных.

Липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефект STAR-протеина, P450scc) — наиболее тяжелая, но крайне редкая форма ВГКН.

Дефицит 3β -гидроксистероиддегидрогеназы (3β -HSD) и недостаточность 17α -гидроксилазы (P450c17) также относятся к редким формам ВГКН.

Несмотря на то что молекулярные основы заболевания, обусловленного дефицитом P450-оксидоредуктазы, были объяснены лишь в начале XXI в., по числу описанных пациентов этот вариант может стать второй по частоте причиной ВГКН.

Этиология. В основе заболевания лежат мутации гена, кодирующего STAR-протеин, и генов (*CYP11A1*, *HSD3B2*, *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP17*, *POR*), приводящих к полной или частичной потере активности той или иной ферментной системы, принимающей участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

Мутации гена STAR-протеина, реже мутации гена *CYP11A1*, приводят соответственно к дефекту стероидогенного острофазного регуляторного белка или к потере ферментативной активности P450scc, экспрессированных в надпочечниках и гонадах.

Мутации гена *HSD3B2* приводят к потере ферментативной активности 3β -HSD 2-го типа, экспрессированной в надпочечниках и гонадах.

Мутации гена *CYP21A2* приводят к полной или частичной потере ферментативной активности 21 -гидроксилазы, экспрессированной в надпочечниках. Существуют определенные корреляции между видом мутации и клиническим течением заболевания. Так, такие мутации гена *CYP21A2*, как делеция, замена гена на псевдоген, нарушение сплайсинга во 2-м интроне и др., приводящие к полной потере ферментативной активности 21 -гидроксилазы, ассоциированы с недостаточной продукцией у пациента как глюко-, так и минералокортикоидов. В то время как точечные мутации гена *CYP21A2*, приводящие к частичной потере активности данного фермента, ассоциированы

с недостаточной продукцией только глюкокортикоидов.

Мутации гена *CYP11B1*, приводят к потере ферментативной активности 11β -гидроксилазы, экспрессированной в надпочечниках.

Мутации гена *CYP17*, приводят к потере ферментативной активности 17α -гидроксилазы/ $17,20$ -лиазы, экспрессированной в надпочечниках и гонадах.

Мутации гена *POR*, кодирующего активность всех микросомальных ферментов P450, включая *CYP51A1*, *CYP17A1*, *CYP21A2*, *CYP19A1*, приводят к снижению ферментативной активности последних.

Патогенез. В настоящее время патогенез заболевания хорошо изучен и подробно описан. Главное звено патогенеза всех нозологических форм ВГКН — нарушение синтеза кортизола. Снижение продукции кортизола по механизму отрицательной обратной связи стимулирует продукцию АКТГ. Хроническая стимуляция избыточным уровнем АКТГ приводит к двусторонней гиперплазией коры надпочечников и накоплению стероидов, предшествующих ферментативному блоку.

Таким образом, клиническая картина ВГКН обусловлена, с одной стороны, дефицитом стероидов, синтез которых снижен, а с другой — избытком стероидов, синтез которых не нарушен при данной ферментопатии.

STAR-протеин — это стероидогенный острофазный регуляторный белок, осуществляющий транспорт холестерина (основного субстрата в синтезе всех стероидных гормонов) с наружной мембраны митохондрий на внутреннюю. Фермент P450scc осуществляет первый этап стероидогенеза — превращение холестерина в прегненолон. При дефекте STAR-протеина или недостаточности фермента P450scc развивается дефицит всех стероидных гормонов, как в надпочечниках, так и в гонадах.

3β -HSD 2-го типа — энзим, необходимый для превращения Δ_5 -стероидов (прегненолон, 17 -гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон) в Δ_4 -стероиды (прогестерон, 17 -гидрокси-прогестерон, андростендион). Недостаточность данного фермента приводит к снижению продукции таких жизненно важных гормонов коры

надпочечников, как кортизол, альдостерон, и избыточной секреции Δ_5 -стероидов, в том числе дегидроэпиандростерона, который обладает слабой андрогенной активностью.

21-гидроксилаза — энзим, принимающий участие в синтезе глюко- и минералокортикоидов. Процесс 21-гидроксилирования необходим для синтеза жизненно важных гормонов в коре надпочечников на этапе превращения 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) в 11-дезоксикортизол и прогестерона в ДОК. Недостаточность фермента нарушает продукцию жизненно важных гормонов в коре надпочечников, но при этом они избыточно продуцируют стероиды — (прогестерон, 17-ОНР) и андрогены, биосинтез которых не зависит от ферментативной активности 21-гидроксилазы.

11 β -гидроксилаза — фермент, необходимый для синтеза жизненно важных гормонов в коре надпочечников на этапе превращения 11-дезоксикортизола в кортизол и ДОК в кортикостерон. Недостаточность фермента 11 β -гидроксилазы нарушает продукцию кортизола, но при этом надпочечники избыточно продуцируют андрогены и ДОК, обладающий слабой минералокортикоидной активностью.

17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза — фермент, необходимый для синтеза кортизола на этапе превращения прегненолона и прогестерона соответственно в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон (17 α -гидроксилаза) и для синтеза андрогенов на этапе дальнейшего превращения этих стероидов в ДГЭА и андростендион (17,20-лиаза) соответственно. Недостаточность данного фермента приводит к нарушению синтеза кортизола, андрогенов и избыточной продукции ДОК, обладающего легкой минералокортикоидной активностью.

При недостаточности P450-оксидоредуктазы имеет место сочетанная недостаточность ферментов, в том числе принимающих участие в биосинтезе стероидов в коре надпочечников (17 α -гидроксилаза и 21-гидроксилаза). Процесс 21-гидроксилирования необходим для синтеза жизненно важных гормонов в коре надпочечников на этапе превращения 17-ОНР в 11-дезоксикортизол и прогестерона в ДОК; а процесс 17-гидроксилирования — на этапе превращения

прегненолона и прогестерона в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон (17-гидроксилаза) и далее в дегидроэпиандростерон и андростендион (17,20-лиаза) соответственно. Недостаточность этих ферментов нарушает синтез жизненно важных гормонов в коре надпочечников и андрогенов, при этом избыточно продуцируются прегненолон и прогестерон.

Выраженность клинических проявлений при ВГКН зависит от степени снижения активности энзимов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов в коре надпочечников.

Патологическая анатомия. Патологоанатомические изменения в надпочечниках при ВГКН отражают патогенетическую сущность заболевания.

Макроскопически при всех клинических формах заболевания надпочечники увеличены в размерах, на разрезе бурого цвета, дифференцировка коры на зоны сохранена. Средняя масса надпочечников в несколько раз больше нормы.

Морфологические изменения в надпочечниках и их степень выраженности обусловлены клинической формой заболевания.

При дефекте STAR-протеина или дефиците P450_{scs} микроскопические изменения сводятся к гиперплазии и переполнению клеток всех зон коры надпочечников липидами, главным образом холестерином и его эфирами. Это так называемая липоидная гиперплазия надпочечников.

При дефиците 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы в клетках коры надпочечников обнаруживается желто-коричневый пигмент, характерный для сетчатой зоны коры надпочечников, которая при данных клинических формах ВГКН резко гиперплазирована. Микроскопически вся толща коры вплоть до клубочковой зоны образована компактными клетками с эозинофильной цитоплазмой с немногочисленными липидными каплями. Часть клеток содержит липофусцин. Иногда компактные клетки отделены от клубочковой зоны тонким слоем спонгиоцитов.

Для остальных клинических форм ВГКН также характерна выраженная гиперплазия коры надпочечников с утратой спонгиоцитов.

В ряде случаев при ВГКН отмечается узловая трансформация коры надпочечников с фор-

мированием автономно функционирующих аденом.

При сольтеряющей форме ВГКН специфические изменения возникают и в почках. Так, юкстагломерулярный аппарат гипертрофируется за счет гиперплазии и гипертрофии формирующих его клеток, в которых увеличивается число гранул ренина. Параллельно с этим происходит расширение мезангия за счет увеличения числа клеток и накопления в цитоплазме гранул ренина. Кроме того, и в интерстициальных клетках, являющихся местом синтеза простагландинов, в избыточном количестве накапливаются гранулы ренина.

При клинических формах ВГКН, протекающих с артериальной гипертензией, во внутренних органах отмечаются изменения, характер-

ные для гипертонической болезни: гипертрофия левого желудочка сердца, изменения артериол сетчатки, почек, головного мозга.

При клинических формах ВГКН, протекающих с андрогенизацией, в патологический процесс вовлекаются и яичники. Характерно утолщение, склероз белочной оболочки и истончение коркового слоя яичников.

Классификация. По числу ферментных систем, принимающих участие в биосинтезе стероидных гормонов в коре надпочечников, выделяют 6 клинических форм ВГКН: липидная гиперплазия надпочечников, дефицит 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 17α -гидроксилазы, дефицит 21 -гидроксилазы, дефицит 11β -гидроксилазы, дефицит P450-оксидоредуктазы.

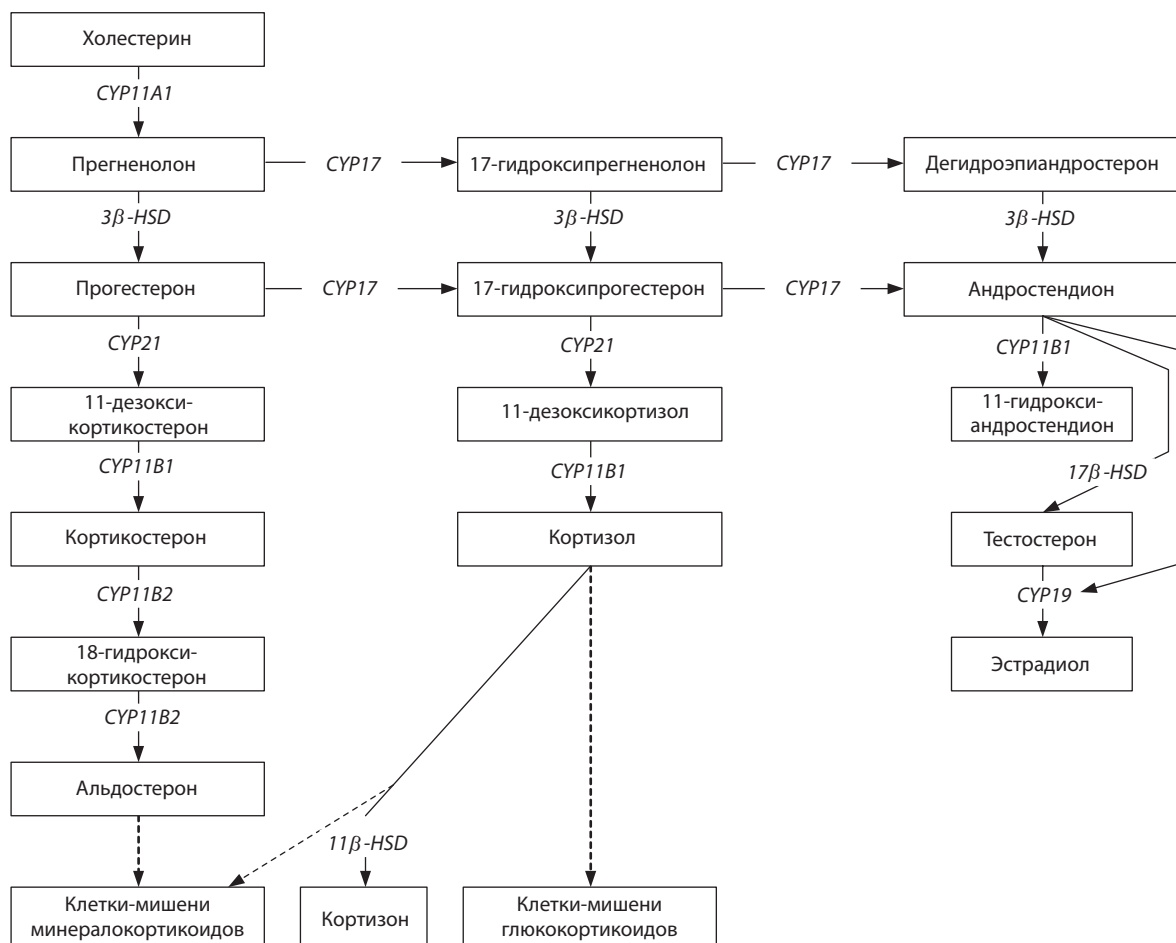


Рис. 7.16. Схема стероидогенеза в надпочечниках

Клиническая картина. На рис. 7.16 представлена схема стероидогенеза в надпочечниках с указанием соответствующих ферментов. Зная пораженный фермент, можно предполагать, дефицит каких гормонов имеется у пациента.

Дефицит 21-гидроксилазы. Клиническая картина наиболее частого варианта ВГКН обусловлена, с одной стороны, дефицитом жизненно важных гормонов, с другой — избытком андрогенов.

Клинически, в зависимости от выраженности симптомов минералокортикоидной недостаточности, а также от сроков появления андрогенизации различают три формы заболевания: простая вирильная, сольтеряющая и неклассическая.

В основе клинических проявлений простой вирильной формы лежит андрогенизация и глюкокортикоидная недостаточность.

Притом что надпочечники плода начинают активно функционировать с 12-й недели гестации, когда формирование гонад и внутренних гениталий закончено, гиперандрогения, формирующаяся при данной ферментопатии, способна оказать влияние лишь на формирование наружных гениталий.

У девочек внутриутробная гиперандрогения способствует вирилизации наружных гениталий. Степень вирилизации значительно варьирует и обусловлена характером мутации гена *CYP21*. Наружные гениталии у девочек имеют либо мужской (5-я степень вирилизации, Prader), либо двойственный тип строения (2–4-я степень вирилизации, Prader). Нарушение строения наружных гениталий у девочек, как правило, представлено гипертрофией и вирилизацией клитора, разной степенью сращения лабиоскrotальных складок, урогенитальным синусом. У мальчиков наружные половые органы не изменены, однако в ряде случаев отмечается макрoгенитосомия.

В постнатальном периоде андрогенизация проявляется ускорением темпов физического развития, преждевременной дифференцировкой костной системы, формированием мужской архитектоники скелета, продолжающимся увеличением клитора или полового члена, преждевременным появлением вторичных половых

признаков в виде полового оволосения, *аспаевулгарес*, мутации голоса, т.е. классическими симптомами преждевременного полового развития у девочек по гетеросексуальному типу, у мальчиков по ложному изосексуальному типу. При этом пациенты имеют симптомы глюкокортикоидной недостаточности в виде гиперпигментации кожных покровов и склонности к кетотической гипогликемии.

У 75% больных с 21-гидроксилазным дефицитом диагностируется сольтеряющая форма заболевания. В этих случаях наряду с глюкокортикоидной недостаточностью и андрогенизацией имеет место минералокортикоидная недостаточность, которая проявляется клиническим «синдромом потери соли». Уже на первом месяце жизни состояние ребенка прогрессивно ухудшается, появляются срыгивания, рвоты, частый жидкий стул, потеря в массе тела, гипотония. Снижение продукции минералокортикоидов (дезоксикортикостерона и альдостерона) приводит к тому, что в дистальных канальцах почек снижается реабсорбция натрия, экскреция калия и водорода. Результатом этих нарушений является гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, дегидратация и повышение рениновой активности плазмы.

Главная клиническая особенность неклассической формы заболевания — это манифестация андрогенизации в постнатальном периоде жизни. В допубертатном возрасте андрогенизация может клинически проявляться ускоренными темпами физического развития, преждевременной дифференцировкой костной системы, изолированным лобковым и/или аксиллярным оволосением. В пубертатном и постпубертатных возрастах — гирсутизмом и различными расстройствами репродуктивной системы у лиц женского пола (гиперандрогенная дисфункция яичников, невынашивание беременности, бесплодие).

Липоидная гиперплазия надпочечников. Клинически с первых дней жизни болезнь характеризуется тяжелой глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. Все пациенты с данной формой ВГКН независимо от кариотипа, как правило, имеют строение наружных половых органов по женскому типу и гиперго-

надотропный гипогонадизм в хронологическом пубертатном возрасте.

Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Клинически с первых дней жизни заболевание может характеризоваться глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. При этом андрогенов может секретироваться недостаточно для адекватной маскулинизации наружных половых органов мальчиков (гипоспадия, недоразвитие кавернозных тел, крипторхизм) и избыточно для девочек (внутриутробная вирилизация).

Дефицит 11 β -гидроксилазы. Клиническая картина заболевания сходна с таковой при простой вирильной форме, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы. В основе клинических проявлений заболевания лежит выраженная внутриутробная, постнатальная андрогенизация и симптомы глюкокортикоидной недостаточности в виде гиперпигментации кожных покровов и кетотической гипогликемии. Принципиальным отличием от 21-гидроксилазной недостаточности является наличие в клинической картине заболевания артериальной гипертензии, которая обусловлена минералокортикоидным эффектом избытка ДОК.

Дефицит 17 α -гидроксилазы. Клинически заболевание характеризуется глюкокортикоидной недостаточностью (гиперпигментация, кетотическая гипогликемия), гипокалиемической нефропатией (гипокалиемия, алкалоз, полиурия, полидипсия, низкая плотность мочи, щелочная реакция мочи, протеинурия) и артериальной гипертензией.

При этом андрогенов синтезируется недостаточно как для адекватной маскулинизации наружных половых органов мальчиков, что приводит к нарушению полового развития (крипторхизм, гипоспадия, слабое развитие кавернозных тел), так и для спонтанного старта полового развития у лиц обоего пола, что приводит к формированию у данной группы пациентов гипергонадотропного гипогонадизма в хронологическом пубертатном возрасте.

Дефицит P450-оксидоредуктазы. У пациентов с сочетанным 21-гидроксилазным и 17-гидроксилазным дефицитом надпочечники путем максимального напряжения и гиперплазии

в ответ на высокий уровень АКТГ могут синтезировать минимально необходимое для повседневной жизни и недостаточное для стрессовых ситуаций количество жизненно важных гормонов. На фоне неадекватно проводимой заместительной гормональной терапии такие факторы, как интеркуррентные заболевания, стрессы, травмы, операции, ряд медикаментов могут провоцировать развитие сольтеряющего криза и служить причиной гибели этих больных.

Нарушения полового развития в этих случаях включают гипоспадию, недоразвитие кавернозных тел, крипторхизм у мальчиков и внутриутробную вирилизацию без прогрессирования симптомов андрогенизации в постнатальном периоде у девочек.

Имеющаяся при этом варианте ВГКН недостаточность ароматазы (CYP19A1) может стать в хронологическом пубертатном возрасте причиной гипогонадизма у девочек и вирилизации у женщин во время беременности.

Имеющаяся при этом варианте ВГКН недостаточность CYP51A1 (холестерин-14 α -деметилазы) может приводить к мальформации костной системы (срединная гипоплазия, краниостеноз, синостоз лучевой и локтевой костей), которая наблюдается при синдроме Антли—Бикслера.

Диагноз и дифференциальный диагноз.
Неонатальный скрининг 21-гидроксилазного дефицита. Проблема своевременной диагностики 21-гидроксилазного дефицита стала вполне решаемой задачей, когда были определены маркеры заболевания и методы их лабораторной оценки. На современном уровне знаний своевременно диагностировать и, следовательно, избежать прогностических опасных состояний и синдромов при классических формах заболевания позволяет проведение неонатального скрининга.

В основе неонатального скрининга заболевания лежит определение в сухом пятне крови флюорометрическим методом с помощью стандартного набора (Дельфия неонатал 17-ОНР, Wallac, Финляндия) уровня гормона-предшественника кортизола — 17-ОНР.

В России неонатальный скрининг проводится с марта 2006 г. согласно приказу Минздрав-

соцразвития РФ № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Проведение неонатального скрининга включает забор капиллярной крови на 4–5-й день жизни у доношенных и на 7-й день у недоношенных детей в том лечебно-профилактическом учреждении, где на данный момент находится ребенок, с последующим лабораторным определением уровня 17-ОНР в генетическом центре, отвечающем за проведение неонатального скрининга.

Интерпретация результатов скрининга (нормальный, сомнительный, положительный) проводится в лаборатории по нормативной шкале значений 17-ОНР и зависит от срока гестации к моменту рождения ребенка и его массы тела. Это обусловлено тем, что у недоношенных и маловесных детей уровень 17-ОНР значительно выше, чем у детей, рожденных в срок и имеющих нормальную массу тела.

При сомнительном результате неонатального скрининга требуется ретестирование, и снижение уровня 17-ОНР в динамике исключает 21-гидроксилазный дефицит.

При положительном результате исследования показана госпитализация в отделение неонатологии или эндокринологии для проведения подтверждающей диагностики.

При этом подтверждающая диагностика включает:

- анализ клинических проявлений;
- исследование кариотипа у детей, имеющих неопределенное строение гениталий или двустороннюю форму брюшного крипторхизма (так как среди этих пациентов могут быть девочки с 5-й степенью вирилизации наружных гениталий по классификации Prader);
- УЗИ надпочечников с обязательным определением переднезаднего размера последних, так как в неонатальном периоде жизни толщина надпочечников более 5 мм, а в возрасте старше 1 месяца более 10 мм будет свидетельствовать об их гиперплазии;
- сывороточное тестирование уровней 17-ОНР, тестостерона, калия, натрия и активности ренина плазмы. Если исследуемые показатели сыворотки крови соответствуют нор-

мативным значениям, то 21-гидроксилазная недостаточность исключается. Повышенный уровень 17-ОНР и тестостерона подтверждает 21-гидроксилазную недостаточность, а сочетание с гипонатриемией, гиперкалиемией и повышенной активностью ренина плазмы свидетельствует о сольтеряющей форме заболевания.

В сомнительных же случаях следует использовать метод тандемной масс-спектрометрии, позволяющий быстро и информативно проводить одновременное определение целого спектра стероидов и их метаболитов в любых биологических жидкостях.

Кроме того, уточняющая диагностика может потребовать проведения пробы с препаратами АКТГ, позволяющей оценить не только базальные, но и стимулированные АКТГ уровни стероидов и их метаболитов в крови. Стимуляция надпочечников АКТГ усиливает стероидогенез, в результате чего отмечается накопление в избыточном количестве тех стероидов, дальнейший метаболизм которых невозможен из-за дефекта соответствующей ферментной системы. При этом измеряют концентрацию 17-ОНР до и через 60 мин после внутривенного болюсного введения синтетического препарата АКТГ (1–24) в дозе 0,1 мг для новорожденных, в возрасте от 1 мес. до 2 лет — 0,15 мг, в более старшем возрасте — 0,25 мг.

В сомнительных случаях и всем детям с диагностированной 21-гидроксилазной недостаточностью необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций в гене *CYP21*. Для этого, как правило, используется метод аллельспецифической полимеразой цепной реакции.

Основная проблема неонатального скрининга данной ферментопатии — это высокая частота ложноположительных результатов. Как показывает практика, число детей, нуждающихся в дополнительном обследовании, в 2 раза превышает число больных детей, из них 80% составляют недоношенные дети. Основные причины, приводящие к ложноположительным результатам исследования:

- забор крови ранее декретированных сроков;

- гипербилирубинемия более 30 мг/дл;
- родовой стресс;
- недоношенность, морфофункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития.

Ложноположительные результаты исследования могут быть обусловлены физиологическими особенностями стероидогенеза у недоношенных и у определенного числа доношенных новорожденных (к моменту родов сохраняется часть фетальной коры, которая в избытке секретирует промежуточные стероиды), а также несовершенством иммуноферментного метода определения 17-ОНР (позволяющего определять стероиды фетальной коры надпочечников, которые имеют перекрестную реакцию с 17-ОНР).

Однако при проведении неонатального скрининга заболевания могут иметь место и ложноотрицательные результаты исследования у детей:

- матери которых во время беременности, и/или сам ребенок после рождения получили терапию дексаметазоном;
- на фоне инфузионной терапии.

Тем не менее проведение этой программы позволяет уточнить частоту 21-гидроксилазного дефицита и его форм в популяции и, самое главное, на доклиническом этапе диагностировать и, следовательно, своевременно назначить заместительную гормональную терапию заболевания. На сегодняшний день разработаны принципы пренатальной диагностики 21-гидроксилазного дефицита в семьях, где оба родителя являются гетерозиготными носителями мутантных аллелей гена *CYP21A2* и имеют детей с данным заболеванием. Пренатальная диагностика проводится на 9–11-й неделе гестации и включает молекулярно-генетическое исследование гена *CYP21A2* в клетках ворсинок хориона и определение генетического пола плода.

Диагноз липоидной гиперплазии надпочечников устанавливают на основании низкого уровня всех как базальных, так и стимулированных АКТГ и ХГ стероидных гормонов в сочетании с повышенным уровнем АКТГ и активности ренина плазмы.

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Диагноз недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни Δ₅-стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон) в сыворотке крови повышены в большей степени, чем Δ₄-стероиды (17-гидроксипрогестерон, андростендион) и отношение Δ₅-стероиды/Δ₄-стероиды увеличено.

Дефицит 11β-гидроксилазы. Диагноз недостаточности 11β-гидроксилазы устанавливают на основании повышенных базальных и стимулированных АКТГ уровней 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, андростендиона в сыворотке крови в сочетании со сниженным уровнем альдостерона и активности ренина плазмы.

Дефицит 17α-гидроксилазы. Диагноз недостаточности 17α-гидроксилазы устанавливают на основании повышенного базального и стимулированного АКТГ уровня ДОК в сочетании со сниженным уровнем 17α-гидроксилированных (17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон) стероидов. Недостаточность 17α-гидроксилазы в гонадах подтверждается отсутствием или ослаблением реакции на стимуляцию ХГ.

Дефицит P450-оксидоредуктазы. Диагноз недостаточности P450-оксидоредуктазы устанавливают на основании повышенного базального и/или стимулированного АКТГ уровня прогестерона и сниженного уровня дегидроэпиандростерона в сыворотке крови.

При всех вышеперечисленных ферментопатиях в качестве подтверждающей диагностики проводится мультистероидный анализ методом тандемной масс-спектрометрии и молекулярно-генетическое исследование.

Дифференциальный диагноз врожденной гиперплазии коры надпочечников следует в первую очередь проводить с другими нозологическими вариантами врожденной первичной надпочечниковой недостаточности и с кровоизлиянием в надпочечники у новорожденных.

Кровоизлияние в надпочечники следует исключать у всех новорожденных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, особенно на фоне

инфекций, травм, коагулопатий. Кровоизлияние в надпочечники может стать следствием любого заболевания, протекающего с клиникой инфекционно-токсического шока.

Диагноз кровоизлияния в надпочечники устанавливается на основании клинической картины первичной надпочечниковой недостаточности, низкого уровня всех стероидных гормонов коры надпочечников в сыворотке крови и визуализации в надпочечниках очага кровоизлияния.

При наличии у пациента с кровоизлиянием в надпочечники клинической картины гипокортицизма проводится заместительная гормональная терапия глюко- и минералокортикоидными препаратами.

Врожденная гипоплазия коры надпочечников. Врожденная гипоплазия коры надпочечников — это сцепленное с X-хромосомой наследственное заболевание. Чаще клиническая картина заболевания обусловлена мутацией гена *DAX-1* и проявляется у мальчиков врожденной первичной надпочечниковой недостаточностью, крипторхизмом, гипогонадотропным гипогонадизмом в хронологическом пубертатном возрасте, но может также включать мышечную дистрофию Дюшена, задержку психомоторного развития и стигмы дизэмбриогенеза.

Реже клиническая картина заболевания обусловлена дефектом стероидогенного фактора 1 и проявляется у мальчиков врожденной надпочечниковой недостаточностью, нарушением полового развития (кариотип 46,XY, женский тип строения внутренних и наружных гениталий) и гипогонадизмом в хронологическом пубертатном возрасте.

Диагноз врожденной гипоплазии коры надпочечников устанавливается на основании клиники врожденной надпочечниковой недостаточности, низкого уровня кортизола, повышенного уровня активности ренина плазмы и гипоплазии надпочечников по данным УЗИ. Для подтверждающей диагностики проводится молекулярно-генетическое исследование.

Семейная недостаточность глюкокортикоидов — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе заболевания лежат мутации гена меланокортина-2 (тип 1),

MRAP (тип 2) и ALADIN (триплет A, синдром Эллгроува).

Клиническая картина заболевания включает симптомы изолированной глюкокортикоидной недостаточности (гиперпигментация кожных покровов, кетотическая гипогликемия), а при синдроме Эллгроува еще и ахалазию кардии, алакрию и разнообразные неврологические нарушения.

Диагноз семейной недостаточности глюкокортикоидов устанавливается на основании клинической картины заболевания, низкого уровня кортизола и крайне высокого уровня АКТГ в сыворотке крови. Для подтверждающей диагностики проводится молекулярно-генетическое исследование.

Заместительная гормональная терапия данного варианта надпочечниковой недостаточности проводится только глюкокортикоидными препаратами.

Лечение. *Заместительная гормональная терапия 21-гидроксилазной недостаточности.* Основная цель терапии — восполнить дефицит жизненно важных стероидов, секреция которых снижена, и снизить уровень андрогенов, секреция которых повышена вследствие 21-гидроксилазной недостаточности.

После того как в 50-х годах прошлого столетия была доказана связь между сниженным уровнем кортизола, стимуляцией АКТГ и избыточной секрецией надпочечниковых андрогенов, лечение глюкокортикоидными препаратами считается патогенетической терапией классических форм 21-гидроксилазной недостаточности. Принципы глюкокортикоидной терапии заключаются в следующем.

- Заместительная глюкокортикоидная терапия назначается пожизненно и не отменяется ни при каких условиях.
- Препаратом выбора является гидрокортизон. Спектр глюкокортикоидных препаратов достаточно широк: гидрокортизон, кортизон ацетат, преднизолон, преднизон, дексаметазон (табл. 7.4). Однако синтетические аналоги кортизола (преднизолон, преднизон, дексаметазон) имеют узкий терапевтический диапазон (обладая в основном глюкокортикоидной активностью), меньшее по

Таблица 7.4

Кортикостероидные препараты, используемые в лечении ВГКН

Препарат	T _{1/2} биоэффекта, ч	Суточная доза, мг/м ²	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	АКТГ-подавляющая активность	Ростподавляющая активность
Гидрокортизон	8–12	10–15	1	1	+	+
Кортизон	8–12	12,5–18,75	0,8	1	+	+
Преднизолон	18–36	2,5–3,75	5	0,1	++	++
Дексаметазон	36–54	0,25–0,375	30	0,05	+++	+++
Кортинефф	18–36	0,05–0,3	15	150	–	–

сравнению с природными глюкокортикоидами связывание с транспортными белками, выраженный пролонгированный эффект, что быстро приводит к передозировке препарата и негативно влияет на рост ребенка. Кортизон же является биологически неактивным соединением и преобразование его в кортизол происходит в печени при участии фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа. На сегодняшний день только гидрокортизон представляет собой лекарственное средство, которое по фармакокинетической характеристике, глюко- и минералокортикоидной активности, аффинности к транспортным белкам удовлетворяет требованиям, предъявляемым к препаратам для постоянной заместительной гормональной терапии. Использование синтетических глюкокортикоидных препаратов (преднизолон, дексаметазон) в виде монотерапии или в комбинации с гидрокортизоном возможно лишь в исключительных случаях и при условии закрытых зон роста.

- Суточная доза гидрокортизона строго индивидуальна, имитирует нормальную секрецию кортизола и с учетом печеночного метаболизма и биодоступности препарата при приеме внутрь составляет 10–15 мг/м² поверхности тела.
- Распределение суточной дозы гидрокортизона равномерное на три приема (в 6, 14 и 22 часа) или имитирует циркадный ритм секреции кортизола: рано утром — 50%, в обед — 25%, рано вечером — 25% суточной дозы. Реже (у трудно компенсируемых пациентов, в первую очередь у подростков)

используется другая схема: 30, 30, 25 и 15% суточной дозы в 3, 6, 12 и 18 часов соответственно.

Контроль адекватности заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами должен проводиться у детей в возрасте до 2 лет каждые 3 мес., в возрасте старше 2 лет — каждые 6 мес. Критерии адекватности терапии:

- отсутствие жалоб и клинических проявлений, характерных для глюкокортикоидной недостаточности;
- отсутствие прогрессирования андрогенизации;
- нормальные показатели темпов роста;
- нормальные показатели массы тела;
- нормальные показатели темпов костного возраста;
- нормальные размеры надпочечников по данным ультрасонографии;
- нормальный уровень тестостерона;
- высоконормальный уровень 17-ОНР в сыворотке крови.

О хронической передозировке глюкокортикоидных препаратов может свидетельствовать повышение аппетита, избыточная прибавка в массе тела, темпы роста менее 4 см в год, повышение АД, гипертрихоз, стрии на коже, низконормальные показатели уровня 17-ОНР в сыворотке крови.

О недостаточной дозе глюкокортикоидных препаратов говорит гиперпигментация кожных покровов, низкое АД, дефицит массы тела, ночная гипогликемия, склонность к интеркуррентным заболеваниям.

При наличии у пациента минералокортикоидной недостаточности («синдром потери

соли», повышенная активность ренина плазмы) в дополнение к глюкокортикоидным должны назначаться минералокортикоидные препараты. Такая терапия позволяет быстрее добиться компенсации надпочечниковой недостаточности и подавления избыточной секреции АКГГ. Принципы заместительной терапии минералокортикоидными препаратами:

- минералокортикоидные препараты назначаются дополнительно больным с сольтеряющей формой 21-гидроксилазной недостаточности;
- минералокортикоидные препараты назначаются пожизненно;
- препаратом выбора является флюдрокортизон;
- суточная доза флюдрокортизона индивидуальна, зависит от степени минералокортикоидной недостаточности, требует возрастной коррекции и назначается дробно.

В большинстве случаев нормализация активности ренина плазмы достигается при использовании флюдрокортизона в дозе 0,05–0,3 мг/сут, равномерно распределенной на 2 приема (6:00 и 18:00). Детям первого года жизни на период подбора адекватной дозы минералокортикоидов, в целях быстрого восполнения дефицита натрия и нормализации активности ренина плазмы, к рациону добавляют поваренную соль из расчета 0,3 г/кг массы тела. Адекватное лечение флюдрокортизоном позволяет уменьшить суточную дозу гидрокортизона. Критериями адекватности терапии минералокортикоидными препаратами служат:

- отсутствие жалоб и клинических проявлений патогномичных минералокортикоидной недостаточности;
- нормальные показатели артериального давления;
- нормальные показатели электролитов в сыворотке крови;
- нормальный уровень активности ренина в плазме.

О передозировке минералокортикоидных препаратов будет говорить повышение АД, задержка жидкости в организме, гипокалиемия в сочетании с гипернатриемией, снижение активности ренина плазмы.

О недостаточной дозе минералокортикоидных препаратов будет свидетельствовать гипотония, повышенная потребность в соли, срыгивания, рвота, диарея, гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией, повышение активности ренина плазмы.

Итак, заместительная гормональная терапия недостаточности 21-гидроксилазы должна проводиться постоянно, строго индивидуально и всегда требует коррекции дозы глюкокортикоидных препаратов в условиях повышенной потребности в них, отмечаемой при физических нагрузках, стрессах, травмах, операциях, интеркуррентных заболеваниях и др.

На фоне умеренных стрессов и при легких формах заболевания, протекающих без лихорадки, поддерживающую дозу глюкокортикоидных препаратов следует повышать в 2–3 раза.

При тяжелых формах заболевания, протекающих с лихорадкой, рвотой, диареей, помимо увеличения поддерживающей дозы глюкокортикоидных препаратов, следует переходить на внутримышечное введение гидрокортизона ацетата из расчета 1–2 мг/кг на инъекцию каждые 6 ч (100–200 мг/м² поверхности тела в сутки).

На фоне тяжелых травм и оперативных вмешательств используется базис-болюсный режим введения препаратов гидрокортизона. За двое суток до планового оперативного вмешательства каждые 6 ч внутримышечно вводят суспензию гидрокортизона ацетата из расчета 50 мг/м² поверхности тела в сутки. Непосредственно перед операцией дополнительно вводят внутримышечно суспензию гидрокортизона ацетата из расчета 2 мг/кг массы тела на инъекцию.

В день оперативного вмешательства каждые 6 ч внутримышечно вводят суспензию гидрокортизона ацетата из расчета 1–2 мг/кг массы тела на инъекцию или 100–200 мг/м² поверхности тела в сутки (болюсный режим терапии) и непрерывно микроструйно препараты водорастворимого гидрокортизона (солукортеф, гидрокортизон гемисукцинат) из расчета 100 мг/м² поверхности тела в сутки (базисный режим). В день оперативного вмешательства введения минералокортикоидных препаратов у пациентов с сольтеряющей формой, как пра-

вило, не требуется ввиду выраженной минералокортикоидной активности больших доз гидрокортизона.

После операции болюсное введение суспензии гидрокортизона ацетата продолжают еще в течение 5 дней, снижая ежедневно на 20–30% суточную дозу препарата до поддерживающей.

Кроме того, ребенку, имеющему 21-гидроксилазную недостаточность, за 15–30 мин до проведения медицинских манипуляций, сопряженных со стрессом (экстракция зуба, эндоскопическое обследование, венепункция и др.), следует внутримышечно вводить гидрокортизон ацетат из расчета 1–2 мг/кг (25–50 мг/м² поверхности тела) на инъекцию.

Следует иметь в виду особенности проведения и контроля заместительной гормональной терапии у пациенток с 21-гидроксилазной недостаточностью во время беременности. При проведении заместительной гормональной терапии во время беременности препаратом выбора остается гидрокортизон, так как он на уровне плаценты конвертируется 11 β -гидроксиesteroиддегидрогеназой 1-го типа в биологическое неактивное соединение и, следовательно, не оказывает негативного влияния на функциональное состояние надпочечников плода. Гормональный контроль адекватности дозы глюкокортикоидов во время беременности у пациенток с 21-гидроксилазной недостаточностью проводится не по уровню 17-ОНР (во время беременности всегда повышен), а по уровню тестостерона в сыворотке крови, который должен соответствовать верхнему референсному пределу. Кроме того, при беременности происходит постепенное и значительное увеличение уровня прогестерона, который является антагонистом минералокортикоидов. В этой связи необходимая для компенсации минералокортикоидной недостаточности доза флюдрокортизона может возрастать даже до 0,3–0,6 мг/сут. Подбор дозы флюдрокортизона во время беременности у пациенток с 21-гидроксилазной недостаточностью должен осуществляться по показателям АД и уровню электролитов в сыворотке крови. Уровень активности ренина плазмы не информативен, поскольку во время беременности этот показатель всегда повышен.

Сопутствующая терапия 21-гидроксилазной недостаточности. У пациентов с преждевременной инициацией истинного полового развития в целях улучшения прогноза конечного роста, после подтверждения активации гонадотропной функции гипофиза (стимулированный ЛГ-РГ уровень ЛГ в сыворотке крови более 10 ЕД/л), дополнительно проводится терапия длительно действующим аналогом люлиберина. На сегодняшний день единственным представителем этой группы препаратов, разрешенным в России к применению в педиатрической практике, является трипторелин. Постоянно высокая концентрация препарата в крови приводит к десенсилизации гонадотрофов в гипофизе. В ответ на это у пациента снижается до препубертатных значений уровень гонадотропных и половых гормонов, отмечается регресс вторичных половых признаков, снижается скорость роста, замедляется дифференцировка костей, уменьшается отношение костного возраста к хронологическому и, таким образом, улучшается ростовой прогноз. В целях обеспечения постоянной концентрации препарат вводится внутримышечно каждые 28 дней. Доза препарата зависит от массы тела: детям с массой более 30 кг вводится 3,75 мг трипторелина, меньше 30 кг — половинная доза. Вопрос о прекращении лечения трипторелином решается индивидуально. При этом учитывается хронологический, костный возраст и прогноз конечного роста пациента.

Девочкам с симптомами внутриутробной вирилизации на первом году жизни проводится феминизирующая пластика наружных гениталий. Феминизирующая пластика проводится не ранее чем через 6 мес. от старта терапии и обязательно на фоне парентерального введения ГКС. Второй этап хирургической коррекции — интройтопластика — проводится отсрочено, не ранее периода полового созревания. Цель оперативного лечения — привести строение наружных половых органов в соответствие с воспитанием в женском поле и создать условия для нормальной мочевыделительной и репродуктивной функции. Оперативное лечение должно проводиться только в отделениях, имеющих опыт лечения детей с данной патологией.

Терапия липоидной гиперплазии. Все пациенты с данной формой ВГКН реабилитируются в женском паспортном поле (пациентам с кариотипом 46,XY проводят гонадэктомию). Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидными препаратами осуществляется по общим принципам терапии ВГКН, с пубертатного возраста назначается заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Терапия 3 β -гидроксистероиддегидрогеназной недостаточности проводится по общим принципам заместительной гормональной терапии ВГКН, с пубертатного возраста мальчикам с данной формой ВГКН может потребоваться заместительная терапия мужскими половыми гормонами.

Терапия 11 β -гидроксилазной недостаточности включает в себя назначение глюкокортикоидных препаратов. Данная патогенетическая терапия позволяет компенсировать глюкокортикоидную недостаточность, снизить продукцию 11-дезоксикортикостерона до нормальных величин и предупредить постнатальную андрогенизацию. Однако по сравнению с терапией недостаточности 21-гидроксилазы при данной форме ВГКН могут потребоваться более высокие дозы глюкокортикоидных препаратов.

Терапия 17 α -гидроксилазной недостаточности. Все пациенты с данной формой ВГКН реабилитируются в женском паспортном поле (пациентам с кариотипом 46,XY проводят гонадэктомию). Заместительная терапия глюкокортикоидными препаратами проводится по общим принципам терапии ВГКН, с пубертатного возраста назначается заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Терапия P450-оксидоредуктазной недостаточности выполняется по общим принципам заместительной гормональной терапии ВГКН, с пубертатного возраста назначается заместительная терапия половыми гормонами.

Терапия адреналового криза. Адреналовый криз (острая надпочечниковая недостаточность) — неотложное состояние, формирующееся в результате резкого снижения уровня жизненно важных гормонов коры надпочечников. До проведения неонатального скрининга

21-гидроксилазной недостаточности нередко адреналовый криз являлся дебютом ранее не диагностированного заболевания. При развитии у пациента адреналового криза лечебные мероприятия должны начинаться незамедлительно.

В первую очередь усилия врача должны быть направлены на коррекцию водно-электролитных нарушений. С этой целью проводится инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в отношении 1:1 (на каждые 100 мл 5–10% раствора глюкозы 10 мл 10% хлорида натрия) из расчета 450 мл/м² поверхности тела или 20 мл/кг в течение первого часа, затем в объеме 3000 мл/м² поверхности тела в сутки или 100 мл/кг/сут.

Заместительную гормональную терапию начинают с введения водорастворимых препаратов гидрокортизона. Проводят внутривенное струйное введение препарата в дозе 100 мг/м² поверхности тела, затем микроструйное введение из расчета 100 мг/м² поверхности тела в час до нормализации АД. Далее терапия глюкокортикоидными препаратами проводится в базис-болюсном режиме. С этой целью каждые 6 ч внутримышечно вводят суспензию гидрокортизона ацетата из расчета 200 мг/м² поверхности тела в сутки (болюсный режим терапии) и непрерывно микроструйно препараты водорастворимого гидрокортизона из расчета 100 мг/м² поверхности тела в сутки (базисный режим). В первые сутки введение минералокортикоидных препаратов, как правило, не требуется ввиду выраженной минералокортикоидной активности больших доз гидрокортизона.

На фоне проводимой терапии осуществляют мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, каждые 6 ч лабораторный контроль кислотно-щелочного состояния, уровня калия, натрия, глюкозы, кетонов в крови, ежедневно оценивают массу тела и диурез.

По мере нормализации АД и коррекции электролитных показателей сыворотки крови постепенно уменьшают объем инфузионной терапии, переводят на пероральный прием поддерживающих доз глюко- и минералокортикоидных препаратов. Отсутствие нормализации

артериального давления через 3 ч от старта терапии является плохим прогностическим признаком. До настоящего времени летальность при адреналовом кризе составляет около 50% и приходится на первые сутки заболевания.

Залогом успешной терапии и профилактики неотложных состояний у пациентов с ВГКН является обучение пациента и его ближайших родственников правилам коррекции дозы препарата и самоконтролю заболевания. Каждый пациент должен иметь идентификационную карту больного с ХНН, должен быть обеспечен достаточным количеством препаратов, как для перорального приема, так и для парентерального введения, обучен технике внутримышечных инъекций.

Рассмотренные подходы к терапии ВГКН способствуют успешной коррекции имеющихся нарушений стероидогенеза, помогают предотвратить прогрессирование патологического процесса и развитие возможных осложнений, минимизировать побочные эффекты и, следовательно, обеспечить соответствующее современными представлениями качество жизни пациентам этой группы.

Профилактика. *Первичная профилактика* применительно к ВГКН носит генетическую направленность и подразумевает проведение медико-генетического консультирования населения.

Верификации гетерозиготного носительства мутантных аллелей гена *CYP21A2* подлежат фенотипические здоровые беспробандные супружеские пары, в родословной которых отмечается высокая частота гибели новорожденных. Кроме того, широкое использование процедуры искусственного оплодотворения требует целенаправленного генетического обследования доноров спермы на выявление у них наиболее широко распространенных мутаций в генотипе, в том числе мутантных аллелей гена *CYP21A2*.

Вторичная профилактика применительно к ВГКН подразумевает проведение пре- и неонатальных скрининговых программ в целях максимально раннего выявления 21-гидроксилазной недостаточности и назначения адекватной терапии.

Третичная профилактика применительно к ВГКН предусматривает предупреждение инвалидности, медицинскую абилитацию и социальную реабилитацию больных.

Прогноз. При своевременной диагностике и адекватной заместительной терапии ВГКН прогноз благоприятный. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия классических форм 21-гидроксилазного дефицита могут приводить к прогностически опасным состояниям и синдромам.

Неправильная половая идентификация ребенка. Несвоевременная диагностика классических форм 21-гидроксилазного дефицита практически у каждой третьей девочки может явиться причиной неправильной половой идентификации ребенка. Лучшим сроком для решения вопроса о половой принадлежности ребенка является период новорожденности. Перемена пола даже у детей первых лет жизни не проходит бесследно, доставляя родителям много неудобств и переживаний, связанных с сомнениями в поле ребенка и необходимостью перемены места жительства. Перемена пола в возрасте старше 2 лет, когда половое самосознание, соответствующее полу воспитания, сформировалось и стойко фиксировано, может стать источником психических расстройств у ребенка.

Преждевременное половое развитие. К 2–3 годам продолжающаяся в постнатальном периоде андрогенизация приводит у девочек к гетеросексуальному, а у мальчиков к ложному изосексуальному (гонадотропиннезависимому) преждевременному половому развитию. При этом преждевременная дифференцировка костей скелета значительно опережает темпы линейного роста, поэтому все без исключения дети с некомпенсированной формой заболевания быстро исчерпывают резервы роста и в конечном итоге остаются низкорослыми.

Трансформация гонадотропиннезависимого в гонадотропинзависимый вариант преждевременного полового развития. У ряда пациентов, у которых костный возраст к моменту начала заместительной гормональной терапии достиг 11 лет у девочек и 13 лет у мальчиков, может преждевременно наступить истинное половое

развитие. Это обусловлено тем, что супрессивный эффект заместительной терапии глюкокортикоидами на продукцию андрогенов надпочечниками при достаточной зрелости гипоталамуса создает условия для преждевременной импульсной секреции люлиберина, что в конечном итоге и приводит к трансформации гонадотропиннезависимого преждевременного полового развития в гонадотропинзависимый вариант и ухудшает прогноз конечного роста пациента.

Аномалии поведения. При некомпенсированных классических формах заболевания из-за особенностей физического и полового развития ребенка возможно формирование таких аномалий поведения, как агрессивность и гиперсексуальность.

Инверсия пубертата. При неадекватной терапии заболевания в хронологическом пубертатном возрасте у девочек отмечается неправильный порядок появления вторичных половых признаков, т.е. инверсия пубертата, что является ярким клиническим признаком продолжающейся постнатальной андрогенизации.

Расстройства функции репродуктивной системы. При неадекватной терапии заболевания в постпубертатном периоде девушки имеют различные расстройства функции репродуктивной системы. Это не только нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, первичной и вторичной аменореи, но и невынашивание беременности, бесплодие. У юношей расстройства функции репродуктивной системы могут проявляться гипоплазией яичек и азооспермией.

Двусторонняя «опухоль» яичек. Неадекватная заместительная гормональная терапия у мальчиков, имеющих эктопию адrenaловой ткани в гонадах, может клинически проявляться двусторонним увеличением яичек. В этих случаях гиперплазия адrenaловой ткани в гонадах часто принимается за двустороннюю опухоль яичек, и ошибочно определяются показания к удалению гонад.

Аденомы надпочечников. Неадекватная заместительная гормональная терапия способна привести к формированию автономно функционирующих аденом надпочечников, что может потребовать оперативного лечения.

АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза. Неадекватная заместительная гормональная терапия может привести к формированию АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза, что будет определять необходимость визуализации центральной нервной системы и консультации нейрохирурга.

Острая надпочечниковая недостаточность. У части больных с легким 21-гидроксилазным дефицитом надпочечники путем максимального напряжения и гиперплазии в ответ на высокий уровень АКТГ синтезируют минимально необходимое для повседневной жизни и недостаточное для стрессовых ситуаций количество жизненно важных гормонов. На фоне неадекватно проводимой заместительной гормональной терапии такие факторы, как интеркуррентные заболевания, стрессы, травмы, операции, ряд медикаментов могут провоцировать развитие криза надпочечниковой недостаточности и служить причиной гибели этих больных.

И наконец, дети с сольтергяющей формой заболевания, у которых симптомы надпочечниковой недостаточности выражены постоянно, без своевременно начатой заместительной гормональной терапии и возмещения потери натрия неизбежно погибают в раннем детстве при явлениях надпочечникового криза. Так, в доскрининговую эпоху до 35% мальчиков с сольтергяющей формой заболевания погибали в первые месяцы жизни, если заболевание оставалось не распознанным.

Литература

- Внутренние болезни по Дэвидсону. Эндокринология / Н.А. Бун, Н.Р. Колледж, Б.Р. Уолкер, Д.А.А. Хантер. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 176 с.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: Пособие для врачей / В.А. Петеркова, Т.В. Семичева, Э.С. Кузнецова, М.А. Карева, И.С. Яровая. — М., 2003. — 45 с.
- Детская эдокринология: Руководство для врачей / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
- Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение: Учебное пособие / Н.П. Гончаров. — М., 2002. — С. 78–92, 105–124.
- Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. — М.: Колор ИТ Студии, 2002. — 232 с.

- Программа по организации диагностики и лечения адреногенитального синдрома при массовом обследовании новорожденных (неонатальный скрининг) и оценке психологического развития ребенка: Методические рекомендации № 354-ПД/618 / В.А. Петеркова, Т.В. Семичева, А.Н. Тюльпаков и др. — М., 2006. — 23 с.
- Пыков М.И., Зубкова Н.А., Касаткина Э.П. Ультразвуковое исследование у больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 1. — С. 47–51.
- Руководство по детской эндокринологии / Ч.Г.Д. Брук, Р.С. Браун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
- Самсонова Л.Н., Зубкова Н.А. Заместительная гормональная терапия врожденной гиперплазии коры надпочечников у детей, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы // Фарматека. — 2003. — № 8. — С. 63–66.
- Самсонова Л.Н., Зубкова Н.А. Современная медикаментозная терапия истинного преждевременного полового развития // Фарматека. — 2003. — № 8. — С. 46–48.
- Лавин Н. Эндокринология / Пер. с англ. В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. — М.: Практика, 1999. — С. 222–242.
- Эндокринология по Вильмсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 208 с.
- Allen W. Root. Neonatal screening for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia — the role of CYP21 analysis // Clin. Endocrin. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1503–1504.
- Charmandari E. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty // Clin. Endocrin. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 6.
- Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E.J., Hindmarch P.C. et al. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness // Arch. Dis. Child. — 2001. — Vol. 85. — P. 26–28.
- Fluck C.E., Tajima T., Pandey A.V. et al. Mutant P450 oxydoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome // Nat. Genet. — 2004. — № 36. — P. 228–230.
- Huang N., Pandey A.V., Agrawal V. et al. Diversity and function of mutations in P450 oxydoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — № 76. — P. 729–749.
- Hughes I.A., Clar K.A.G.L. Adrenal disease in childhood // Endocrine Development. — 2000. — Vol. 2.
- Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Pediatric Endocrinology // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87 (9). — P. 4048–4053.
- Meyer-Bahlburg H.E.L. Gender and sexuality in classical congenital adrenal hyperplasia // Endocrin. Metab. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 155–171.
- Section on Endocrinology and Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia // Pediatrics. — 2000. — Vol. 106. — P. 1511–1518.
- Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implication for diagnosis, prognosis and treatment // Acta paediatr. — 1998. — Vol. 87. — P. 245–291.
- White P.C., Spenser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Endocrine Reviews. — Vol. 21 (3). — P. 245–291.

Глава 8

Заболевания половых желез

8.1. Заболевания женских половых желез

8.1.1. Анатомо-физиологические данные (В.Н. Бабичев, Р.А. Манушарова)

Яичники в постпубертатном периоде представляют собой овальные органы размером 4×3×1 см, расположенные у боковой стенки таза, прикрепленные к задней поверхности широкой связки посредством складки брюшины, называемой мезоварием. В этой складке к воротам яичника подходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Снаружи яичник покрыт однослойным уплощенным эпителием.

В яичнике выделяют корковое и мозговое вещество. Корковое вещество представлено фолликулами, находящимися на разных стадиях развития и окруженных специализированной стромой. Мозговое вещество менее выражено, чем корковое, расположено в области ворот и состоит из соединительной ткани и кровеносных сосудов. Не имея брюшинного покрова, яичники снаружи окружены одним слоем кубических клеток поверхностного эпителия, часто называемого зародышевым. Под ним расположены белочная оболочка, которая представляет собой соединительнотканную плотную капсулу.

Под ней расположен корковый слой, который является основной герминативной и гормон-продуцирующей частью яичников. Основная их масса — примордиальные фолликулы, представляющие собой яйцеклетку, окруженную одним слоем фолликулярного эпителия.

Репродуктивный период жизни характеризуется циклическими изменениями в яичнике: созревание фолликулов, их разрыв с выходом зрелой яйцеклетки, овуляция, образование желтого тела и его последующая инволюция (в случае ненаступления беременности).

Гормональная функция яичников — важное звено в эндокринной системе женского организма, от которого зависит нормальное функционирование как половых органов, так и всего женского организма.

Отличительной чертой функционирования репродуктивных процессов является их ритмичность. Основное содержание женских половых циклов сводится к гормонзависимой смене двух процессов, обуславливающих оптимальные условия для размножения: готовность женского организма к половому акту и оплодотворению яйцеклетки и обеспечение развития оплодотворенной яйцеклетки. Циклический характер репродуктивных процессов у самок в значительной мере определяется половой дифференцировкой гипоталамуса по женскому

типу. Основной их смысл заключается в наличии и активном функционировании у взрослых особей женского пола двух центров регуляции выброса гонадотропинов — циклического и тонического. Продолжительность и характер циклов у самок различных видов млекопитающих весьма различны генетически. У человека продолжительность цикла составляет чаще всего 28 дней.

В каждом из компонентов яичника есть клетки, представляющие мишени для гонадотропинов и половых стероидов, в связи с чем их форма и относительное число варьирует в зависимости от гормонального фона в яичнике. Однако корковый слой яичника является основным местом, где происходит взаимодействие клеток и гормонов в репродуктивный период.

Изменения, происходящие в яичниках на протяжении менструального цикла, можно разделить на 2 фазы — фолликулярную и лютеиновую, которые разделяет овуляция.

Фолликулярная фаза. В фолликулярной фазе главным образом происходит развитие ооцита. Яичник содержит тысячи примордиальных фолликулов, которые непрерывно развиваются с момента рождения до наступления менопаузы. В начальных стадиях рост фолликула не зависит от влияния гормонов. Однако при отсутствии соответствующего гормонального воздействия развитие останавливается на стадии преантрального фолликула с последующей его атрезией. Дальнейшее развитие стимулируется гонадотропными гормонами (ЛГ и ФСГ), которые являются основными стимуляторами роста фолликула. В начале менструального цикла повышается уровень ФСГ, который предотвращает атрезию фолликула и стимулирует его рост и одновременно усиливает секрецию эстрогенов, в основном эстрадиола, последний приводит к пролиферации клеток эндометрия. В этот период происходят следующие основные процессы:

- рост и развитие фолликула в яичнике;
- ангиогенез в эндометрии;
- секреция эстрогенов яичниками.

В позднюю фолликулярную фазу ФСГ индуцирует рецепторы к ЛГ на гранулезных клетках. По мере дальнейшего развития до-

минантного фолликула выделение эстрогенов увеличивается и достигает порогового уровня, при котором проявляется их стимулирующее влияние на секрецию ЛГ гипофизом. Уровень ЛГ вначале повышается очень медленно (с 8-го по 12-й день менструального цикла), затем быстрее (после 12-го дня). В это время ЛГ индуцирует лютеинизацию гранулезных клеток в доминантном фолликуле, и начинается образование прогестерона. Последний еще более усиливает стимулирующее влияние эстрогенов на выделение ЛГ гипофизом, приводя к пику ЛГ. Овуляция происходит через 36 ч от начала пика ЛГ.

Периовуляторный пик ФСГ, очевидно, индуцируется прогестероном по механизму положительной обратной связи. Перед овуляцией возрастает уровень не только ЛГ, ФСГ и эстрогенов, но и андрогенов. Андрогены образуются в текальных клетках преимущественно недоминантных фолликулов под стимулирующим влиянием ЛГ. Важный физиологический эффект повышения уровня андрогенов перед овуляцией — усиление либидо. Это увеличивает вероятность полового сношения во время овуляции, когда способность женщины к зачатию наиболее высока.

Овуляция происходит примерно через 10–12 ч после достижения пика ЛГ и через 24–36 ч после пика эстрадиола; подъем уровня ЛГ, начинающийся за 28–36 ч до овуляции — ее наиболее надежный признак.

Овуляция происходит примерно через 12–14 дней от начала менструального цикла (при 28 дневном цикле). Выброс ЛГ стимулирует также ряд других процессов:

- лютеинизацию клеток гранулезы;
- синтез прогестерона и простагландинов в клетках фолликула.

Перед высвобождением ооцита во время овуляции пик ЛГ стимулирует возобновление мейоза — процесса, заканчивающегося после проникновения в ооцит сперматозоида, а для высвобождения ооцита необходимо разрушение стенки фолликула. Этот процесс координируют ЛГ, ФСГ и прогестерон, повышающие активность протеолитических ферментов, таких как активатор плазминогена, и простагланди-

нов. Простагландины увеличивают активность протеолитических ферментов и способствуют развитию воспалительной реакции в стенке фолликула и, стимулируя активность гладких мышц, помогают вытолкнуть ооцит.

Лютеиновая (или секреторная) фаза продолжается от момента овуляции до начала менструации — 12–16 дней. Из текальных и гранулезных клеток, сохранившихся после овуляции, образуется желтое тело. Доминирующим гормоном, секретлируемым желтым телом, является прогестерон, высокий уровень которого создает благоприятные условия для имплантации зародыша. Базальная температура тела в этот период выше 37 °С. Для лютеиновой фазы характерны следующие изменения:

- в яичнике развивается желтое тело, секретлирующее прогестерон;
- клетки желез эндометрия секретруют гликоген, гликопротеиды, липиды и муцин;
- спиральные артерии становятся более извитыми;
- строма отекает, ее клетки приобретают черты децидуальных клеток.

Образование прогестерона желтым телом зависит от продолжающегося выделения ЛГ гипофизом. Однако высокий уровень прогестерона в сыворотке крови подавляет выделение ЛГ и ФСГ гипофизом и уровень указанных гормонов относительно снижен. Умеренно повышенный уровень ингибина и эстрадиола усиливает этот эффект. Низкая концентрация гонадотропинов подавляет рост новых фолликулов. Если беременность не наступила, на месте завершившего функцию и дегенерирующего желтого тела образуется соединительнотканый рубец — белое тело. При наступлении беременности желтое тело функционирует до формирования плаценты. Адекватную секрецию прогестерона желтым телом на ранних сроках беременности обеспечивает ХГЧ через рецепторы к ЛГ. Затем основным источником прогестерона становится плацента.

В гранулезных клетках ФСГ стимулирует путем ароматизации превращение полученных из текальных клеток андрогенов в эстрогены. В текальных клетках ЛГ стимулирует образование андрогенов из холестерина. Кроме влияния

на ароматизацию, ФСГ также отвечает за пролиферацию гранулезных клеток. Низкие концентрации андрогенов усиливают ароматизацию и таким образом увеличивают продукцию эстрогенов. Высокие концентрации андрогенов, напротив, замедляют ароматизацию и приводят к атрезии фолликула. Для ранних стадий развития фолликула необходим точный баланс между ФСГ и ЛГ. Идеальные условия для ранних стадий развития фолликулов создаются при низкой концентрации ЛГ и высокой — ФСГ, что наблюдается в начале менструального цикла. Если концентрация ЛГ слишком велика, текальные клетки продуцируют большое количество андрогенов, приводящих к атрезии фолликула.

Изменение гормонального фона прямо влияет на состояние эндометрия, слизистой оболочки маточных труб, цервикального канала и влагалища. Слизистая оболочка матки подвергается циклическим изменениям. В каждом цикле эндометрий проходит менструальную, пролиферативную и секреторную фазу. В эндометрии различают функциональный (отпадающий при менструации) и базальный (сохраняющийся при менструации) слои.

Хотя фолликулогенез, овуляцию и образование желтого тела во многом можно объяснить взаимодействием гонадотропинов гипофиза и половых гормонов, ясно, что в этих процессах принимают участие также аутокринные и паракринные медиаторы. Одним из наиболее важных среди них является **ингибин**, который был описан как вещество, образующееся в яичках, и который ингибирует синтез ФСГ гипофизом. Однако ингибин вырабатывают и многие другие клетки, в том числе гранулезные клетки яичника. Выработка ингибина стимулируется ФСГ гипофизом, в то же время выработка ФСГ подавляется ингибином как у женщин, так и у мужчин, и усиливается индуцированный ЛГ, а также синтез андрогенов в яичниках. Под воздействием ингибина уровень ФСГ подавляется до ниже порогового. На такую концентрацию ФСГ реагирует только доминантный фолликул, а остальные подвергаются атрезии.

Пептид, структурно сходный с ингибином, — **активин** синтезируется в гранулезных клетках

и в гипофизе. Однако влияние его противоположно действию ингибина: он повышает секрецию ФСГ гипофизом и усиливает связывание ФСГ с гранулезными клетками. Следовательно, выделение активина гранулезными клетками усиливает воздействие ФСГ на фолликул.

Инсулиноподобные ростовые факторы I и II также являются паракринными регуляторами менструального цикла. Содержание их в сыворотке крови не меняется на протяжении менструального цикла, но к моменту овуляции их уровень повышается в фолликулярной жидкости. Наивысшая концентрация обнаруживается в доминантном фолликуле. При связывании с белками крови действие ИРФ-I и -II ослабляется. Рецепторы к ИРФ-I находятся как на текальных, так и на гранулезных клетках. ИРФ-I в фолликулярную фазу образуется в текальных клетках под влиянием ЛГ. В текальных клетках ИРФ-I повышает индуцированный ЛГ стероидогенез. В гранулезных клетках ИРФ-I усиливает стимулирующее влияние ФСГ на митоз, активность ароматизации и образование ингибина. В зрелом фолликуле — увеличивает индуцированное ЛГ образование прогестерона в гранулезных клетках. После овуляции ИРФ-I образуется в лютеинизированных гранулезных клетках и действует как аутокринный регулятор, усиливающий индуцированную ЛГ пролиферацию гранулезных клеток. Предполагают, что нарушения ауто- и паракринной регуляции функции яичников являются причиной нарушения овуляции и развития синдрома поликистозных яичников. Связываясь с мембранными рецепторами, факторы роста запускают систему внутриклеточной передачи сигнала.

Биосинтез, секреция, регуляция, метаболизм и механизм действия женских половых гормонов. По химическому строению и по биологической функции они не являются однородными соединениями и разделяются на две группы: эстрогены и гестагены (прогестины). Основной представитель первых — 17β -эстрадиол, а вторых — прогестерон. К группе эстрогенов также относятся эстрон и эстриол. Пространственно гидроксильная группа 17β -эстрадиола находится в β -положении, у прогестиннов же в β -положении расположена боковая цепь молекулы.

Исходными соединениями при биосинтезе половых стероидов являются ацетат и холестерин. Первые этапы биосинтеза эстрогенов проходят аналогично биосинтезу андрогенов и кортикостероидов. При биосинтезе этих гормонов центральное место занимает прегненолон, образующийся в результате отщепления боковой цепи холестерина. Начиная с прегненолона, возможны два биосинтетических пути стероидных гормонов — это Δ_4 - и Δ_5 -пути. Первый протекает с участием Δ_{4-3} -кетосоединений через прогестерон, 17α -оксипрогестерон и андростендион. Второй включает в себя последовательное образование прегненолона, 17β -оксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, Δ_4 -андростендиола, тестостерона. Считается, что Δ_5 -путь является основным при образовании стероидов вообще. Эти два пути заканчиваются биосинтезом тестостерона. В ходе процесса принимают участие шесть ферментных систем: отщепления боковой цепи холестерина; 17α -гидроксилаза; Δ_5 - 3β -гидроксистероиддегидрогеназа с Δ_5 - Δ_4 -изомеразой; $17,20$ -лиаза; 17β -гидроксистероиддегидрогеназа; $\Delta_{5,4}$ -изомераза.

Реакции, катализируемые этими ферментами, протекают в основном в микросомах, хотя часть из них может находиться в других субклеточных фракциях.

Единственным отличием микросомных эффектов стероидогенеза в яичниках служит их локализация внутри микросомных субфракций. Заключительным и отличительным этапом синтеза является ароматизация C_{19} -стероидов. В результате ароматизации тестостерона или Δ_4 -андростендиона образуется 17β -эстрадиол и эстрон. Эта реакция катализируется ферментным комплексом (ароматазы) микросом. Показано, что промежуточным этапом при ароматизации нейтральных стероидов является гидроксильное в 19 -м положении. Оно является лимитирующей реакцией всего процесса ароматизации. Для каждой из трех последовательных реакций — образование 19 -оксиандростендиона, 19 -кетоандростендиона и эстрона — установлена потребность в НАДФН и кислороде. Ароматизация вовлекает три оксидазные реакции смешанного типа и зависит от цитохрома P-450.

В течение менструального цикла происходит переключение секреторной активности яичников с эстрогенов в фолликулярной фазе цикла на прогестерон — в фазе желтого тела. В первой фазе цикла гранулезные клетки не имеют кровоснабжения, обладают слабой 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью, и синтез стероидов в них идет слабо. В это время значительное выделение эстрогенов осуществляется клетками *teca interna*. Показано, что после овуляции в клетках желтого тела, имеющих хорошее кровоснабжение, начинается повышенный синтез стероидов, который из-за низкой активности указанных ферментов останавливается на стадии прогестерона. Возможно также, что в фолликуле преобладает Δ_5 -путь синтеза с небольшим образованием прогестерона, а в гранулезных клетках и в желтом теле наблюдается усиление превращения прегненолона по Δ_4 -пути, т.е. в прогестерон. Следует подчеркнуть, что в интерстициальных клетках стромы идет синтез C_{19} -стероидов андрогенного типа.

Местом образования эстрогенов в женском организме во время беременности является также и плацента. Биосинтез прогестерона и эстрогенов в плаценте отличается рядом особенностей, главной из которых является то, что этот орган не может синтезировать стероидные гормоны *de novo*. Более того, последние данные литературы свидетельствуют о том, что стероид-продуцирующим органом является комплекс плацента–плод.

Определяющим фактором в регуляции биосинтеза эстрогенов и прогестина являются гонадотропные гормоны. В концентрированном виде это выглядит следующим образом: ФСГ определяет рост фолликулов в яичнике, а ЛГ — их стероидную активность; синтезируемые и секретируемые эстрогены стимулируют рост фолликула и повышают его чувствительность к гонадотропинам. Во вторую половину фолликулярной фазы секреция эстрогенов яичниками возрастает, и этот рост определяется концентрацией гонадотропинов в крови и внутрияичниковыми соотношениями образующихся эстрогенов и андрогенов. Достигнув определенной пороговой величины, эстрогены

по механизму положительной обратной связи способствуют овуляторному выбросу ЛГ. Синтез прогестерона в желтом теле также контролируется лютеинизирующим гормоном. Торможение роста фолликулов в постовуляторную фазу цикла, по всей вероятности, объясняется высокой внутрияичниковой концентрацией прогестерона, а также андростендиона. Регрессия желтого тела является обязательным моментом следующего полового цикла.

Содержание эстрогенов и прогестерона в крови определяется стадией полового цикла. В начале менструального цикла у женщин концентрация эстрадиола составляет около 30 пг/мл. Во вторую половину фолликулярной фазы его концентрация резко увеличивается и достигает 400 пг/мл. После овуляции наблюдается падение уровня эстрадиола с небольшим вторичным подъемом в середине лютеиновой фазы. Овуляторный подъем неконъюгированного эстрогена составляет в среднем 40 пг/мл в начале цикла и 160 пг/мл в середине. Концентрация третьего эстрогена эстрадиола в плазме небеременных женщин невелика (10–20 пг/мл) и скорее отражает метаболизм эстрадиола и эстрогена, чем секрецию яичников. Скорость их продукции в начале цикла составляет около 100 мкг/сут для каждого стероида; в лютеиновую фазу скорость продукции этих эстрогенов увеличивается до 250 мкг/сут. Концентрация прогестерона в периферической крови у женщин в преовуляторную фазу цикла не превышает 0,3–1 нг/мл, а его суточная продукция — 1–3 мг. В этот период его основным источником является не яичник, а надпочечник. После овуляции концентрация прогестерона в крови увеличивается до 10–15 нг/мл. Скорость его продукции в фазу функционирующего желтого тела достигает 20–30 мг/сут.

Метаболизм эстрогенов отличается от метаболизма других стероидных гормонов. Характерной особенностью для них является сохранение у метаболитов эстрогенов ароматического кольца А, и гидроксирование молекулы является основным путем их превращения. Первый этап метаболизма эстрадиола — его преобразование в эстрон. Этот процесс протекает практически

во всех тканях. Гидроксирование эстрогенов в большой степени происходит в печени, в результате чего образуются 16-оксипроизводные. Эстриол является главным эстрогеном мочи. Основная его масса в крови и моче находится в виде пяти конъюгатов (3-сульфата, 3-глюкуронида, 16-глюкуронида и пр.). Определенную группу метаболитов эстрогенов составляют их производные с кислородной функцией во втором положении: 2-оксиэстрон и 2-метоксиэстрон. В последние годы исследователи обращают внимание на изучение 15-окисленных производных эстрогенов, в частности на 15 α -гидроксипроизводных эстрона и эстриола. Возможны и другие метаболиты эстрогенов — 17 α -эстрадиол и 17-эпиестриол. Основными путями выведения эстрогенных стероидов и их метаболитов у человека являются желчь и почки.

Метаболизм прогестерона происходит по типу Δ_{4-3} -кетостероидов. Основными путями его периферического метаболизма являются восстановление кольца А или боковой цепи в 20-м положении. Показано образование 8 изомерных прегнандиолов, основной из которых — прегнандиол.

При изучение механизма действия эстрогенов и прогестерона следует прежде всего исходить из позиций обеспечения репродуктивной функции женского организма. Конкретные биохимические проявления контролирующего воздействия эстрогенных и гестогенных стероидов весьма многообразны. В первую очередь эстрогены в фолликулярной фазе полового цикла создают оптимальные условия, обеспечивающие возможность оплодотворения яйцеклетки; после овуляции главным являются изменения в структуре тканей полового тракта. Происходят значительная пролиферация эпителия и ороговение его наружного слоя, гипертрофия матки с увеличением величин отношения РНК/ДНК и белок/ДНК, быстрый рост слизистой оболочки матки. Эстрогены поддерживают определенные биохимические параметры секрета, выделяемого в просвет полового тракта.

Прогестерон желтого тела обеспечивает успешную имплантацию яйцеклетки в матке в случае ее оплодотворения, развитие дециду-

альной ткани, постимплантационное развитие бластулы. Эстрогены и прогестины гарантируют сохранение беременности.

Все перечисленные выше факты свидетельствуют об анаболическом эффекте эстрогенов на белковый обмен, особенно на органы-мишени. В их клетках существуют специальные белки-рецепторы, которые обуславливают избирательный захват и аккумуляцию гормонов. Следствием этого процесса является образование специфического белково-лигандного комплекса. Достигая ядерного хроматина, он может менять структуру последнего, уровень транскрипции и интенсивность синтеза клеточных белков *de novo*. Рецепторные молекулы отличаются высоким сродством к гормонам, избирательным связыванием, ограниченной емкостью.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 630 с.
- Болезни органов эндокринной системы: Руководство по внутренним болезням / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — 564 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 422 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — 1999.

8.1.2. Гипофункция яичников

(Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин, Э.И. Черкезова)

Гипофункция яичников может быть первичной и вторичной. При первичной гипофункции яичников повреждение наступает на уровне самого яичника. Вторичная гипофункция яичников возникает вследствие заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы или других эндокринных и неэндокринных болезней.

Одним из основных симптомов гипофункции яичников является аменорея. Если никогда не было самостоятельных менструаций — говорят о первичной аменорее. Если у женщины репродуктивного возраста менструация отсутствует в течение 6 мес. и более при условии наступления менархе (исключение составляют беременность и лактация) состояние определяют

как вторичную аменорею. По этиологическому принципу аменорея может быть условно разделена на 4 группы: гипергонадотропная, гипогонадотропная, нормогонадотропная и первично-маточная (синдром Рокитанского—Кюстнера и синдром Ашермана).

Классификация форм аменореи

Гипергонадотропная

- Генетические нарушения:
 - синдром дисгенезии гонад (синдром Шерешевского—Тернера (45,ХО), чистая дисгенезия гонад (46,XX; 46,XY), синдром двуполовых гонад (истинный гермафродитизм);
 - дисгенезия яичек (ложный мужской гермафродитизм);
 - генетически обусловленное снижение клеточного резерва (синдром истощенных яичников).
- При заболеваниях, не сопровождающихся хромосомными аномалиями:
 - синдром резистентных яичников (Savage-синдром);
 - синдром полной нечувствительности к андрогенам или синдром тестикулярной феминизации;
 - различные поражения яичников (облучение, химиотерапия, воспаление, хирургическая кастрация);
 - аутоиммунные заболевания (аутоиммунный оофорит, изолированный и в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов).

Нормогонадотропная аменорея

- Синдром Рокитанского—Майера—Кюстнера.
- Синдром Ашермана.
- Избыток андрогенов надпочечникового происхождения:
 - опухоли надпочечников;
 - врожденная гиперплазия надпочечников.
- Избыток андрогенов яичникового происхождения:
 - синдром поликистозных яичников;
 - андрогенпродуцирующие опухоли яичников;
 - гипертекаматоз яичников.
- Идиопатический гирсутизм.

Гипогонадотропная аменорея

- Гипоталамическая недостаточность:
 - врожденная генетически обусловленная недостаточность синтеза ГнРГ (синдром Каллманна);
 - приобретенная недостаточность синтеза ГнРГ (опухоль гипоталамуса, последствия травмы, хирургического вмешательства, кровоизлияния, нейроинфекции и др.).
- Нарушение синтеза и/или функциональной активности гонадотропинов:
 - секреция биологически неактивных форм гонадотропинов;
 - циркулирующие антитела к гонадотропинам.
- Эмоциональный стресс.
- Недостаточность питания при нервной анорексии.
- Чрезмерная физическая нагрузка.
- Лекарственные средства.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА (дисгенезия гонад) — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом, вследствие чего происходит резкое нарушение развития гонад в раннем эмбриональном периоде.

Исторические данные. Впервые синдром описан Н.А. Шерешевским в 1925 г. и лишь значительно позднее Тернером (1938).

Эпидемиология. Синдром встречается сравнительно редко (1 случай на 3000 родившихся девочек).

Этиология. Нерасхождение половых хромосом в процессе мейоза у родителей.

Патогенез. В основе заболевания лежит аномалия половых хромосом, что в свою очередь приводит к врожденной аномалии половой дифференцировки, а нередко и к различным соматическим аномалиям. Вместо присущих женскому организму XX половых хромосом чаще всего имеется лишь одна X-хромосома. Это происходит вследствие потери второй половой хромосомы в процессе мейоза. В связи с этим возникает неполный хромосомный набор (кариотип 45,X). Однако при этом заболевании могут быть различные варианты мозаицизма: 45,X/46,XX, 45,X/46,XY, 45,X/47,XXX и др. Врожденное отсутствие половых желез

в пубертатный период вызывает гипогенитализм. Сопутствующие характерные симптомы (задержка роста, врожденные пороки сердца, пороки развития почек и т.д.) зависят от генной патологии аутосом.

Патологическая анатомия. Гонады отсутствуют, вместо них имеются соединительнотканые тяжи. Матка гипоплазирована или представлена в виде соединительнотканного тяжа. Обнаруживаются различные врожденные дефекты внутренних органов (двойные мочеточники, окклюзия почечных артерий, коарктация аорты и др).

Клиническая картина. Больные низкого роста, обычно не выше 150 см, задержка роста — пропорциональная. Отставание в росте начинается обычно с 2–3-летнего возраста, однако наиболее выраженной оно становится в период полового созревания. При мозаицизме отставание в росте менее выражено. Часто наблюдается укорочение нижней челюсти. Ушные раковины расположены низко. Сзади на шее отмечается низкая граница роста волос. Шея обычно короткая. Нередко имеются кожные складки, идущие от головы к плечам, что придает больному вид сфинкса. Характерны лимфатические отеки кистей и стоп, деформация костей, многочисленные пигментные пятна. Грудная клетка широкая. Часто отмечаются аномалии скелета: вдавление в области грудины, укорочение IV и V пястных костей, умеренное отставание костного возраста от паспортного, не превышающее обычно 3 лет, высокое твердое небо, умеренный остеопороз. Нередко отмечают пороки развития внутренних органов: незаращение межжелудочковой перегородки и артериального (боталлова) протока, стеноз легочной артерии, перешейка аорты. Вследствие окклюзии почечных артерий нередко развивается артериальная гипертензия. В некоторых случаях возникают пороки развития почек (двойные лоханки, гипоплазия или подковообразная почка и т.д.). Нередко имеются врожденные дефекты органа зрения (птоз, дальтонизм, косоглазие). Вторичные половые признаки отсутствуют или слабо выражены (скудное оволосение на лобке и под мышками, отсутствие молочных желез, аменорея). Отмечаются гипоплазия больших

и малых половых губ, матки, узкое влагалище. При наличии у больных зачатков ткани яичка (хромосомный комплекс 45,X/45,XY) возникают черты вирилизации (гипертрофия клитора, гирсутизм, гипертрихоз и т.д.). У большинства больных интеллект сохранен, но иногда снижен. Частота соматических симптомов в процентах при дисгенезии гонад представлена в табл. 8.1.

Таблица 8.1

Частота соматических симптомов при дисгенезии гонад (Н.А. Зарубина)

Симптомы	Частота, %
Низкорослость	98
Общая диспластичность	92
Бочкообразная грудная клетка	75
Укорочение шеи	63
Низкий рост волос на шее	57
Высокое, «готическое», небо	56
Крыловидные складки в области шеи	46
Деформация ушных раковин	46
Укорочение метакарпальных и метатарзальных костей и аплазия фаланг	46
Деформация ногтей	37
Вальгусная деформация локтевых суставов	36
Множественные пигментные родинки	35
Микрогнатизм	27
Лимфостаз	24
Птоз	24
Эпикантус	23
Пороки сердца и крупных сосудов	22
Артериальная гипертензия	17
Витилиго	8

Лабораторные данные. В крови содержание гонадотропных гормонов повышено, а эстрогенов — резко снижено. Секреция гормона роста не нарушена. Вместе с тем при отсутствии половых гормонов в пубертатном периоде ответная реакция гормона роста на препараты, стимулирующие его секрецию, может быть снижена.

Диагностические пробы. В целях определения генетического пола проводят исследование хромосомного комплекса и полового хроматина. При исследовании хромосомного комплекса чаще всего выявляется кариотип 45,X. Мозаицизм может быть представлен в виде 45,X/46,XX, 45,X/46,XY, 45,X/47,XXX и т.д. Половой хроматин отрицателен при наборе хромосом 45,X или 45,X/46,XY; при клоне 45,X/46,XX он опреде-

ляется в малом количестве. Исследование полового хроматина проводят обычно в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта или влагалища.

Лучевая диагностика. На рентгенограмме кисти и лучезапястного сустава отмечается отставание костного возраста от паспортного (задержка созревания скелета обычно на 3–3,5 года). Характерно укорочение отдельных фаланг кистей. На УЗИ органов малого таза видна резкая атрофия матки и яичников.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома Шерешевского—Тернера устанавливают на основании характерной клинической картины и данных диагностических проб.

Дифференциальный диагноз (см. п. 2.5 «Соматотропная недостаточность»).

Лечение. Основная цель лечения — увеличение роста и развитие женских вторичных половых признаков. Для увеличения роста назначают соматропин п/к 0,05 мг (0,15 ЕД)/кг 1 раз в сутки под контролем роста каждые 3–6 мес. Для стимуляции роста и физического развития у девочек старше 8 лет лечение соматропином можно сочетать с оксандролоном — анаболическим стероидом с минимальной андрогенной активностью. Оксандролон назначают внутрь по 0,05–2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение длительного времени.

В 14–15 лет после окончания лечения соматропином для стимуляции полового развития назначают заместительную терапию эстрогенами. Следует помнить, что назначение препаратов эстрогенов до 14 лет может привести к ускорению закрытия зон роста и ухудшению прогноза роста. Вначале применяют эстрогены в низких дозах, например, трансдермальные эстрогены в дозе 0,25–0,5 мг/сут или пероральные 17β-эстрадиол или его эфиры в дозе 0,5–1 мг/сут. В целях предупреждения гиперплазии эндометрия после первого менструальноподобного кровотечения (а при его отсутствии через 6 мес. после непрерывного лечения эстрогенами) в циклическом режиме используют прогестагены: после 2 нед. применения только эстрогенов дополнительно назначают микронизированный прогестерон (утрожестан) по 200 мг/сут перорально/интравагинально или дидрогестерон

10–20 мг/сут перорально в течение 12–14 сут ежемесячно. Дозу эстрогенов постепенно повышают на протяжении 1–2 лет в 2–3 раза под контролем состояния органов-мишеней. После достижения клинического эффекта — развития женских вторичных половых признаков, эстрогенизации гениталий, регулярных менструальноподобных выделений — продолжают циклическую терапию двух- или трехфазными эстроген-гестагенными препаратами, применяемыми для коррекции климактерических расстройств в перименопаузе, до возраста предполагаемой менопаузы.

Прогноз. При раннем выявлении, своевременной и регулярно проводимой заместительной терапии препаратами гормона роста, анаболическими стероидами и препаратами женских половых гормонов можно добиться увеличения роста и достаточной феминизации. Прогноз заболевания в отношении полного выздоровления неблагоприятный. Больные остаются бесплодными. Летальный исход может быть обусловлен врожденными дефектами внутренних органов (стеноз перешейка аорты и т.д.). Больные обычно успешно учатся, они могут выполнять любую работу, не связанную с физическим и значительным нервно-психическим напряжением.

ЧИСТАЯ ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД (46,XX, 46,XY). Этиология и патогенез. Считают, что причиной заболевания при кариотипе 46,XX является мутация аутосомного или X-сцепленного гена, который необходим для нормальной дифференцировки и функционирования яичника. Причину заболевания при кариотипе 46,XY связывают с делецией короткого плеча Y-хромосомы, содержащего ген *SRY*. Полагают также, что происходят аутосомные мутации, нарушающие процесс половой дифференцировки.

Патологическая анатомия. Гонады представлены в виде соединительнотканых тяжей (стреков).

Клиническая картина. Больные нормального или высокого роста. При отсутствии лечения в пубертатном периоде развиваются евнухоидные пропорции тела, а также симптомы нарушений гипоталамической регуляции (ожирение или истощение). Дифференцировка скеле-

та незначительно отстает от возрастной нормы. При чистой агенезии гонад с кариотипом 46,XX больные предъявляют жалобы на отсутствие менструаций и развития вторичных половых признаков. При чистой агенезии гонад с кариотипом 46,XX и 46,XY наружные и внутренние гениталии имеют женское строение и представлены в виде рудиментарной матки и труб, а также инфантильного влагалища. У больных с кариотипом 46,XY иногда отмечают слабую вирилизацию наружных гениталий в виде гипертрофированного клитора. Заболевание с кариотипом 46,XX нередко сочетается с глухонемой, церебральной атаксией и почечными врожденными аномалиями.

Лечение. См. раздел «Синдром Шерешевского—Тернера».

Прогноз. В отношении жизни прогноз благоприятный. Больные остаются бесплодными. При лечении больных в пубертатном возрасте формируются вторичные половые признаки, появляются индуцированные менструации, возможность половой жизни, не происходит развития евнухоидных пропорций тела, предотвращаются гипоталамические нарушения. Все больные этой группы независимо от генетического пола имеют гражданский женский пол, который устанавливают в связи с женским строением наружных гениталий.

СИНДРОМ ДИСГЕНЕЗИИ ЯИЧНИКОВ — заболевание, характеризующееся нарушением эмбрионального развития и функции яичников, возникающее вследствие хромосомных или генных нарушений, а также эмбриотоксических факторов.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания являются хромосомные или генные нарушения, эмбриотоксические факторы, вследствие которых происходят пороки эмбрионального развития и нарушение функции яичников.

Патологическая анатомия. Внутренние и наружные гениталии женские, нередко умеренно недоразвиты. Яичники недоразвиты, с небольшим количеством фолликулов.

Клиническая картина. Обычно больные предъявляют жалобы на отсутствие менструации и бесплодие. Клинически синдром дисгенезии яичников практически такой же, как

и гипогонадотропный гипогонадизм. Наружные и внутренние гениталии женские, нередко умеренно недоразвиты. Яичники недоразвиты, однако сохраняют небольшое количество фолликулов. В зависимости от степени овариальной недостаточности может быть первичная аменорея, но чаще позднее наступление первой менструации (менархе). Период спонтанной менструальной активности может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. В короткий период менструальной активности иногда возможна беременность.

Лабораторные данные. В крови уровни ФГС и ЛГ повышены.

Диагностические пробы. При исследовании хромосомного комплекса выявляют кариотип 46,XX; 45,X/46,XX. Обнаруживают структурные дефекты X-хромосомы. Половой хроматин положительный с нормальным или низким числом телец Барра.

Лечение. См. раздел «Синдром Шерешевского—Тернера».

Прогноз для жизни благоприятный, однако часто больные остаются бесплодными.

СИНДРОМ ИСТОЩЕННЫХ ЯИЧНИКОВ (СИЯ) вследствие генетически обусловленного дефицита фолликулярного аппарата яичников характеризуется наступлением необратимой аменореи у женщин моложе 40 лет, имевших в анамнезе нормальную менструальную и репродуктивную функцию (синоним — преждевременная менопауза).

Эпидемиология. Заболевание встречается редко — менее 1% в популяции.

Этиология и патогенез. Считают, что ведущим фактором в развитии СИЯ является наличие хромосомных аномалий, в результате которых происходит формирование яичников с дефицитом фолликулярного аппарата. Факторами, способствующими повреждению гонад и замещению их соединительной тканью в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатном периодах, являются токсикозы беременности, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве и др.

Патологическая анатомия. Яичники гипопластичны, небольших размеров с массой не более 1–2 г каждый. Они сформированы пра-

вильно с четким различием в них коркового и мозгового слоя и резким уменьшением в первом слое числа примордиальных фолликулов. К периоду завершения репродуктивной функции яичников в них обнаруживается стерильный корковый слой и атрофия интерстициальной ткани.

Клиническая картина. Женщины с СИЯ в возрасте до 40 лет предъявляют жалобы на «приливы», головные боли, боли в области сердца, быструю утомляемость, общую слабость. Эти жалобы возникают обычно через 1–2 мес. после прекращения менструации. Следует отметить, что при СИЯ первая менструация наступает своевременно и в течение 12–20 лет менструальная и репродуктивная функции не нарушены. Фенотип женский, телосложение правильное. Молочные железы развиты нормально. При гинекологическом обследовании выявляют гипоплазию матки, снижение эстрогенной реакции слизистых оболочек, отрицательный симптом «зрачка», низкий кариопикнотический индекс (КПИ) — 0–10%. Индекс созревания выявляет базальные и парабазальные клетки влагалищного эпителия. Ректальная температура монотонная.

Лабораторные данные. В крови резкое повышение уровня ФСГ и ЛГ и низкое содержание эстрадиола (E_2) (ниже, чем в фолликулярную фазу).

Диагностические пробы. Проба с прогестероном (2,5% — 1 мл в/м в течение 3 дней) отрицательная, что отражает недостаточную эстрогенную стимуляцию эндометрия. При проведении эстроген-гестагенной пробы через 3–5 дней после ее окончания отмечается менструалоподобная реакция и улучшение общего состояния больных.

Лучевая диагностика. УЗИ малого таза — размеры матки и яичников резко уменьшены. Фолликулы отсутствуют.

На ЭЭГ отмечают редукцию α -ритма. У некоторых больных выявляют изменения, характерные для патологии гипоталамических структур.

Лапароскопия. При лапароскопии выявляют морщинистые яичники желтого цвета. Желтые тела отсутствуют. Фолликулы не просвечивают.

При гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не обнаруживают.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз СИЯ устанавливают на основании аменореи и бесплодия в возрасте до 40 лет; нормальной менструальной функции в анамнезе; выраженных симптомов, характерных для климактерического синдрома (КС); высокого уровня эстрадиола и отрицательной прогестероновый пробы; резкого уменьшения размеров матки и яичников, отсутствия фолликулов при УЗИ малого таза, а также диагностической лапароскопии с биопсией яичников, выявляющих отсутствие фолликулов и атрофию интерстициальной ткани в яичнике.

Синдром истощенных яичников дифференцируют от СРЯ и гипогонадотропного гипогонадизма. При СРЯ в отличие от СИЯ симптомы, характерные для КС, выражены слабо; уровень эстрадиола в крови снижен незначительно; первая прогестероновая проба чаще положительная; при УЗИ малого таза в яичниках обнаруживают достаточное количество примордиальных фолликулов; при лапароскопии обнаруживают преантральные и примордиальные фолликулы, запас которых не истощен. За гипогонадотропный гипогонадизм и против СИЯ свидетельствуют отсутствие вазомоторных расстройств, низкий уровень в крови гонадотропных гормонов.

Лечение. Назначают двух- или трехфазные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме, применяемые для коррекции климактерических расстройств в перименопаузе. Например, эстрадиол внутрь 2 мг 1 раз в сутки 14 дней, затем эстрадиол в той же дозе + дидрогестерон 10 мг 1 раз в сутки 14 дней в непрерывном режиме или эстрадиола валерат внутрь по 2 мг 1 раз в сутки 11 дней, затем эстрадиола валерат в той же дозе + норгестрол внутрь 500 мкг 1 раз в сутки 10 дней, затем перерыв 7 дней.

Для предупреждения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой, костной и других систем заместительную гормональную терапию следует проводить до периода естественной менопаузы. При проведении адекватной терапии предотвращается развитие остео-

пороза, уменьшаются симптомы, характерные для КС, и т.д.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. Однако менструальная и репродуктивная функции не восстанавливаются. Вместе с тем беременность возможна при экстракорпоральном оплодотворении с использованием яйцеклетки донора. Больные нуждаются в пожизненной заместительной гормональной терапии. Трудоспособность сохранена. В связи с наследственной предрасположенности к СИЯ беременность и роды целесообразно осуществлять в молодом возрасте.

СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЯИЧНИКОВ — заболевание, характеризующееся вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, женским кариотипом (46,XX) без признаков мозаицизма, выраженным повышением в крови гонадотропных гормонов и низким уровнем эстрогенов.

Эпидемиология. СРЯ встречается довольно редко (2–10% среди всех форм аменорей) и возникает у женщин моложе 37 лет, имевших в анамнезе нормальную менструальную и генеративную функции.

Этиология и патогенез. Причина СРЯ не установлена. Полагают, что СРЯ возникает вследствие дефекта рецепторного комплекса, обусловленного образованием антител к рецепторам для ФСГ и ЛГ. В результате этого отсутствует чувствительность рецепторов на клетках яичников к гонадотропинам. Поэтому они не секретизируют половые стероиды и, следовательно, не подавляют секрецию гонадотропинов.

Патологическая анатомия. Яичники правильно сформированы, несколько гипопластичны. При гистологическом исследовании количество примордиальных фолликулов достаточное. В корковом слое яичников обнаруживают единичные малые зреющие фолликулы с 1–2 рядами клеток гранулезы.

Клиническая картина. Жалобы на расстройство менструального цикла (олигоменорея, аменорея) и бесплодие. Расстройства менструального цикла продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет. Через 1–2 мес. после наступления аменореи иногда возникают жало-

бы, характерные для КС, «приливы жара» к голове, общая слабость, головная боль, снижение работоспособности. Телосложение правильное. Фенотип женский. Молочные железы развиты нормально. При гинекологическом осмотре матка и яичники уменьшены в размерах. Отмечают снижение эстрогенной реакции слизистых, отсутствие симптома «зрачка».

Лабораторные данные. В крови высокие уровни ФСГ и ЛГ и низкое содержание эстрадиола. При кольпоцитологическом исследовании индекс созревания в пределах 0–10%. В исследуемой слизи присутствуют базальные и парабазальные клетки вагинального эпителия. Ректальная температура монофазная.

Диагностические пробы. При исследовании хромосомного комплекса выявляют женский кариотип (46,XX). Проба с прогестероном у всех больных отрицательная, что указывает на недостаточную эстрогенную стимуляцию эндометрия.

Для пробы с эстроген-гестагенными препаратами могут использоваться этинилэстрадиол (микрофоллин), эстрофем, конъюгированные эстрогены — премарин 0,625 мг в течение 21 дня, а с 17-го по 21-й день приема эстрогенов дополнительно назначают прогестины, например утрожестан (100 мг) по 1 капсуле 2 раза в день перорально или интравагинально.

Эстрогены у всех больных приводят к улучшению состояния и появлению менструалоподобной реакции.

Проба с кломифеном (по 100 мг в течение 5 дней) не приводит к стимуляции функции яичников. При введении менопаузального человеческого или хорионического гонадотропина активации гипоталамо-гипофизарной системы также не наблюдается.

При введении ЛГ-РГ (100 мкг внутривенно) отмечается повышение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ, что указывает на сохранение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы при сохранности и функционировании механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарными и половыми стероидами.

При УЗИ органов малого таза размеры матки и яичников уменьшены.

СРЯ может сочетаться с целым рядом аутоиммунных заболеваний: в 25% случаев — с АИТ, в 10% — с первичной хронической недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона), в 2% случаев — с СД 1 и миастенией. Кроме того, первичная недостаточность яичников может быть составной частью синдромов полигландулярной недостаточности 1-го и 2-го типов (см. гл. 10 «Синдромы полигландулярной недостаточности»).

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз СРЯ ставят на основании аменореи и бесплодия в возрасте до 37 лет, нормальной менструальной функции в анамнезе, нерезко выраженных симптомов КС, высокого уровня ФСГ и ЛГ и низкого уровня эстрадиола в плазме крови и данных биопсии яичников (достаточное количество примордиальных фолликулов с 1–2 слоями фолликулярных клеток в яичнике).

СРЯ дифференцируют с синдромом истощенных яичников, гипогонадотропным гипогонадизмом и «чистой» дисгенезией гонад.

Лечение. См. раздел «Синдром истощенных яичников».

СИНДРОМ РОКИТАНСКОГО–КЮСТНЕРА — заболевание, характеризующееся женским фенотипом, нормальным развитием вторичных половых признаков, физиологическими размерами яичников и врожденной аплазией влагалища и матки.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания является несостоятельность мюллеровых протоков или выделение эмбриональными гонадами продукта, сходного по своему биологическому действию с антимюллеровым гормоном. В связи с этим не происходит развитие матки и маточных труб.

Патологическая анатомия. Матка и маточные трубы отсутствуют. Яичники развиты нормально. В них в большинстве случаев происходит овуляция. В ряде случаев яичники имеют черты, сходные с яичниками при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Клиническая картина. Больные предъявляют жалобы на отсутствие менструаций. При осмотре женский фенотип. Нормальное развитие вторичных половых признаков. Наружные половые органы развиты нормально. Однако

при разведении половых губ влагалище не обнаруживаются. В ряде случаев при этом синдроме обнаруживают пороки развития почек или скелета (удвоение мочевых путей, отсутствие почки, аномалии скелета).

Лабораторные данные. В крови уровни ФСГ, ЛГ и половых гормонов в пределах нормы.

Диагностические пробы. При исследовании хромосомного комплекса выявляется кариотип 46,XX, половой хроматин положительный.

УЗИ органов малого таза. Матка и маточные трубы отсутствуют. Размеры яичников в пределах физиологической нормы.

Лечение. При консервативном лечении используют градуированные стеклянные расширители, с помощью которых небольшое влагалище увеличивают до функциональных размеров. Эффективность метода составляет 85%. При безуспешном консервативном лечении производят оперативное формирование влагалища с помощью кожных лоскутов, амниона или толстой кишки. Для поддержания формы созданного влагалища после операции применяют дилататоры.

Прогноз для жизни благоприятный. В связи с отсутствием матки больные остаются бесплодными. При создании искусственного влагалища — полноценная половая жизнь.

КРАНИОФАРИНГИОМА — врожденная обычно доброкачественная опухоль головного мозга, развивающаяся из эмбриональных клеток гипофизарного хода (кармана Ратке), приводящая к гормональным нарушениям вследствие механического сдавления окружающих структур головного мозга.

Краниофарингиома встречается в любом возрасте, но чаще у детей (5–10% опухолей головного мозга у детей), эндокринные нарушения возникают примерно у 35% больных.

Эндокринные нарушения связаны с механическим сдавлением опухолью окружающих структур головного мозга. Краниофарингиома обычно локализуется супраселлярно (гипоталамус, III желудочек мозга). При эндоселлярном росте опухоли выпадают тропные функции гипофиза, что приводит в первую очередь к задержке роста и полового развития. В ряде случаев может быть выпадение только гонадотроп-

ной функции гипофиза с развитием вторичного гипогонадизма.

Клиническая картина. При супраселлярном росте развитие краниофарингиомы длительное время может оставаться бессимптомным или проявляться головной болью, жаждой, нарушением терморегуляции, аносмией. Тошнота, рвота, головная боль обусловлены внутричерепной гипертензией. При эндоселлярном росте опухоли происходит нарушение зрения, задержка физического и полового развития с клинической картиной вторичного гипогонадизма.

Лабораторные данные. В крови дефицит тропных гормонов, иногда — гиперпролактинемия.

При рентгенологическом исследовании костей черепа у 60–75% больных над турецким седлом определяются петрификаты. При эндоселлярном росте краниофарингиомы выявляются изменения, характерные для аденомы гипофиза. Для визуализации краниофарингиомы используют МРТ.

При офтальмологическом исследовании могут выявляться битемпоральная гемианопсия, снижение зрения, отек дисков зрительных нервов.

Лечение оперативное. Выбор тактики лечения определяет нейрохирург. В ряде случаев оперативное лечение сочетают с лучевой терапией. У женщин назначают заместительную терапию эстроген-гестагенными препаратами до возраста предполагаемой менопаузы (до 50 лет). При снижении других тропных гормонов назначают в зависимости от необходимости и другую гормональную терапию.

Прогноз. Прогноз достаточно проблематичный, так как несмотря на оперативное лечение трудоспособность больных остается ограниченной из-за обменно-эндокринных нарушений, которые сохраняются и после операции.

8.1.3. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников

(*Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин*)

Андрогенпродуцирующие (вирилизирующие, или маскулинизирующие) опухоли яичников — группа, объединяющая все типы опухолей яичников, для которых характерна избыточная

продукция андрогенов, в результате которой развивается вирильный синдром у женщин.

К андрогенпродуцирующим относятся гранулезоклеточные опухоли (1–2% опухолей яичников), текомы (наиболее частые гормонпродуцирующие опухоли), опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, смешанные гранулезотеклоклеточные опухоли, липидоклеточные опухоли и неспецифические или неклассифицируемые стромально-клеточные опухоли, стероидноклеточные опухоли. Специфическая склерозирующая стромально-клеточная опухоль проявляет гормональную активность редко, в основном за счет избыточной продукции эстрогенов.

К стероидноклеточным опухолям яичников относятся опухоли, секретирующие стероидные гормоны: лютеома беременности, лейдигома, липидноклеточная опухоль, неклассифицируемые стероидноклеточные опухоли. Вирилизация наблюдается в 75% случаев, в том числе в 50% случаев неклассифицируемых стероидноклеточных опухолей и в 12% случаев лютеомы яичников. В 23% случаев эти опухоли секретируют избыточное количество эстрогенов и в 10% — удается выявить симптомы гиперкортицизма. Метастазирование при этих опухолях отмечают в 5–20% случаев.

Эпидемиология. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников составляют около 5% всех опухолей этого органа. Наиболее часто встречающейся вирилизирующей опухолью яичников у женщин детородного возраста является андробластома (адренобластома). Эта опухоль исходит из мужских элементов женской гонады. Среди гормонпродуцирующих опухолей яичников текома встречается чаще всего. Гранулезоклеточные опухоли составляют 1–2% гормонпродуцирующих опухолей. Эти опухоли преимущественно продуцируют эстрогены и редко обладают способностью к смешанной продукции эстрогенов и андрогенов. Остальной процент опухолей составляют гранулезоклеточные опухоли смешанного характера. Липидоклеточные опухоли встречаются редко и составляют 0,1% всех опухолей яичников. Гранулезоклеточная опухоль и текома чаще встречаются у женщин старше 40 лет и гораздо реже (менее чем в 5%) — у детей в допубертатном

периоде. На долю андробластомы приходится 0,5% всех опухолей яичников. Морфологические признаки малигнизации этих опухолей выявляются в 20% случаях. Вместе с тем они редко дают метастазы.

Этиология и патогенез. Причина заболевания неизвестна. Симптомы заболевания обусловлены гиперпродукцией опухолями андрогенов или эстрогенов, а в ряде случаев и сдавлением окружающих органов и тканей.

Патологическая анатомия. Опухоли яичников имеют гладкую или бугристую поверхность. Чаще они односторонние. На разрезе гранулезоклеточной опухоли нередко видны кровоизлияния, очаги размягчения. Текома на разрезе бурого цвета с желтоватыми включениями.

Гистологически гранулезоклеточная опухоль состоит преимущественно из гранулезных клеток, а также из тека-клеток и фибробластов и по своему строению напоминает одну из стадий развития фолликула. Характерным для этой опухоли является наличие мелких полостей типа розеток. Микроскопически текома состоит из тека-клеток и фибробластов, содержащих небольшое количество липидов. Между клетками расположена сеть тонких аргирофильных волокон. Злокачественное перерождение гранулезоклеточной опухоли наступает чаще, а текомы — реже (примерно в 5% случаев). Метастазирование происходит чаще всего во второй яичник, печень, брюшину.

Андробластома чаще бывает односторонней. Очень редко двусторонней (в 1,5% случаев). Обычно она располагается под корковым веществом яичника или в области его ворот. Диаметр андробластомы обычно не превышает 15 см, но иногда эти опухоли достигают размеров головы взрослого человека. Поверхность опухоли гладкая или бугристая. На разрезе опухоль серого, желтого или серовато-желтого цвета. Гистологическое строение разнообразное. Она может быть недифференцированного, промежуточного или дифференцированного типа.

Андробластома недифференцированного типа состоит из единичных эпителиальных тяжей и массивных разрастаний саркомоподобной пучковой стромы с большим количеством

клеток, подобных лейдиговским, продуцирующих андрогены. Андробластома дифференцированного типа имеет сходство со структурой опухоли яичка. В ней много трубчатых образований, похожих на каналцы семенника, которые выстланы эпителиальными клетками сертолиевого типа. Последние способны выделять эстрогены. По сравнению с андробластомой недифференцированного типа эта опухоль имеет значительно меньше клеток лейдиговского типа. Андробластома промежуточного типа характеризуется наличием и соединительнотканых, и эпителиальных компонентов. Трубочатых образований в ней значительно меньше, чем в опухоли дифференцированного типа.

Андробластома недифференцированного типа оказывает более выраженный вирилизующий эффект в связи с наличием в ней большого количества клеток лейдиговского типа. Дифференцированная андробластома, имея меньшее количество клеток лейдиговского типа, вызывает слабый вирилизующий эффект. В крайне редких случаях при значительной функциональной активности клеток сертолиевого типа может возникнуть гиперэстрогения с последующим феминизирующим воздействием.

Злокачественное перерождение андробластомы наступает редко и зависит от строения опухоли: при малодифференцированной форме оно значительное, при зрелой — небольшое.

Клиническая картина андрогенпродуцирующих опухолей яичников не зависит от их гистологического строения и определяется выраженностью гиперандрогении, а также возрастом больной. В зависимости от преобладания продукции опухолью андрогенов или эстрогенов меняется и клиническая картина заболевания. При гиперандрогении в репродуктивном возрасте менструальная функция нарушается вплоть до вторичной аменореи. Возникают симптомы вирилизации — тембр голоса понижается (барифония), появляется бурно прогрессирующий гирсутизм, угревая сыпь, жирная себорея, андрогенная алопеция. Молочные железы уменьшаются в размере и становятся «дряблыми». Возникает дефеминизация (мускулинизация фигуры). Происходит гипертро-

фия и вирилизация клитора. Матка уменьшена в размерах. Слизистая влагалища атрофируется. Симптомы вирилизации могут появляться спустя годы после нарушения менструального цикла. Если вирилизирующая опухоль возникает у девочек до 8 лет, происходит их преждевременное половое созревание по гетеросексуальному типу. В ювенильном периоде наблюдается первичная аменорея. При продукции опухолью яичников эстрогенов в детском возрасте отмечают раннее половое созревание, ациклические менструальноподобные выделения, преждевременное закрытие зон роста, в репродуктивный период — расстройства менструального цикла (чаще типа менометроррагии), а в период климакса и в постменопаузальный период — ациклические маточные кровотечения. Женщины пожилого возраста обычно молоджавые вследствие хорошего тургора и эластичности кожи, что обусловлено избыточной секрецией эстрогенов опухолью. Возрастная атрофия половых органов у них отсутствует.

Лабораторные данные. При андрогенпродуцирующих опухолях яичников характерно повышение в крови уровня тестостерона в 3 и более раз (более 12 нмоль/л). Отмечено, что чем выраженнее вирильный синдром, тем выше уровень тестостерона в крови. Концентрация в крови ЛГ и ФСГ чаще в пределах нормы, а пролактин в пределах нормы или незначительно повышена. В сыворотке крови определяют уровень опухолеассоциированных маркеров (СА-125, СА-19,9, СА-72,4) и в первую очередь маркера СА-125, повышение которого убедительно указывает на рак яичников, особенно у женщин в период постменопаузы.

Кольпоцитологическое исследование. КПИ снижается до 0. Преобладают парабазальные и базальные клетки влагалищного эпителия. Симптом «зрачка» отрицательный.

УЗИ органов малого таза. При УЗИ опухоль яичника выявляют в 60–70% случаев. На эхограмме опухоль яичника представлена гиперэхогенным округлым образованием с наличием в ней кальцинатов.

В затруднительных случаях проводят селективную катетеризацию вен яичников и над-

почечников с ретроградной флебографией и с забором проб оттекающей от органов крови с определением тестостерона, ДГЭАС, 17-гидроксипрогестерона и кортизола. Источник гиперандрогении определяют по яичниково-периферическому и надпочечниково-периферическому градиенту. При источнике гиперандрогении яичникового происхождения отмечают одностороннее увеличение овариально-периферического градиента концентрации тестостерона выше 70,0 нмоль/л при надпочечниково-периферическом градиенте этого гормона ниже 12 нмоль/л и отсутствии патологических изменений на флебограммах надпочечников.

Цветовая доплерография яичников. Цветовую доплерографию яичников проводят для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников.

При *гинекологическом обследовании* выявляют опухоль, ее величину, поверхность, консистенцию, подвижность, расположение по отношению к органам малого таза. Для исключения прорастания опухоли в другие органы малого таза проводят ректовагинальное обследование.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз андрогенпродуцирующих опухолей яичников устанавливают на основании быстрого прогрессирования вирильного синдрома, внезапного прекращения менструаций на фоне предшествующих регулярных менструальных циклов, повышения в крови уровня тестостерона в 3 и более раз по сравнению с нормой (более 12 нмоль/л), онкомаркера СА-125, одностороннего увеличения овариально-периферического градиента концентрации тестостерона выше 70,0 нмоль/л, отсутствия патологических изменений на флебограммах надпочечников.

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников дифференцируют со стромальным текоматозом яичников, ВГКН, синдромом и болезнью Иценко—Кушинга.

При андрогенпродуцирующих опухолях яичников в отличие от стромального текоматоза яичников в крови базальный уровень те-

тестостерона значительно выше; при проведении функциональных проб с дексаметазоном, дексаметазоном и АКТГ, дексаметазоном и ХГЧ высокий уровень тестостерона в крови практически не меняется, содержание в крови ЛГ чаще в пределах нормы или снижено, соотношение ЛГ/ФСГ не изменено.

При андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников в отличие от андрогенпродуцирующих опухолей яичников в крови возрастает преимущественно уровень ДГЭАС, а не тестостерона. Подтверждением андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников являются данные УЗИ, КТ и МРТ.

При болезни Иценко—Кушинга в отличие от андрогенпродуцирующих опухолей яичников наряду с гиперандрогенией в крови повышен уровень кортизола.

Лечение оперативное. В детородном возрасте при наличии у опухоли капсулы рекомендовано удаление опухоли с возможным сохранением здоровой ткани яичника и обязательной биопсией второго яичника. При отсутствии у опухоли капсулы выполняют аднексэктомию (удаление яичника). В целях выявления метастазов осуществляют ревизию малого таза и сальника. При наличии метастазов после удаления сальника показана химиотерапия. При опухоли яичника в постменопаузе проводят экстирпацию матки с придатками.

После удаления опухоли яичника у больных репродуктивного возраста в случае отсутствия метастазов и диссеминации наступает полное выздоровление: исчезают симптомы вирилизации, восстанавливается менструальный цикл и фертильность. После операции необходимо динамическое наблюдение за больными, контроль уровня гормонов, УЗИ органов малого таза. При сохраняющемся гирсутизме, алопеции для их устранения могут применяться антиандрогенные препараты.

Прогноз. При своевременных диагностике и оперативном лечении доброкачественной опухоли прогноз благоприятный. При злокачественных формах опухолей прогноз неблагоприятный (склонность к рецидивам и метастазированию).

8.1.4. Синдром поликистозных яичников (Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин, Э.И. Черкезова)

Синдром поликистозных яичников — мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

В настоящее время некоторые авторы рассматривают СПКЯ как метаболический синдром, при котором имеются эндокринные, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертензия, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Исторические данные. Синдром описали Штейн и Левенталь в 1935 г. Однако о поликистозном перерождении яичников сообщали еще К.Ф. Славянский в 1893 г., С.К. Лесной в 1928 г. и Е.Е. Гиговский в 1930 г. Взаимосвязь гиперинсулинемии и гирсутизма у пациентов с СПКЯ впервые описали Бёрген и соавт. в 1980 г.

Эпидемиология. Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста находится в пределах от 5 до 10%. СПКЯ развивается в период менархе или вскоре после него. В настоящее время СПКЯ относят к разряду одной из наиболее частых форм эндокринопатий, диагностируемых у женщин репродуктивного возраста.

СПКЯ занимает ведущее место в структуре причин хронической ановуляции, нарушения ритма менструаций, гирсутизма и ановуляторного бесплодия. Частота последнего при СПКЯ достигает 70%. В 50–70% случаев СПКЯ сочетается с ожирением и другими метаболическими нарушениями.

Этиология. Причина возникновения СПКЯ до конца не выяснена. Ведущую роль в возникновении и развитии СПКЯ отводят генетической предрасположенности (наличие семейных форм заболевания). Отмечают отягощенность родословной различными эндокринными заболеваниями (например СД 2), нарушениями репродуктивной функции, ожирением и т.д. Полагают, что генетическая предрасположен-

ность к СПКЯ имеет сходство с генетической предрасположенностью для сахарного диабета и ожирения. Возможно, у женщин с СПКЯ существует ген или комбинация генов, которые делают яичники женщин с СПКЯ чувствительными к инсулину. Эти данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, при которых под влиянием инсулина секреция тестостерона из тека-клеток яичников женщин с СПКЯ возрастала, но не изменялась у здоровых женщин (Barbieri R.L., 1986).

Патогенез. Согласно теории С. Йена (Yen S., 1970), пусковым механизмом развития СПКЯ является избыточная продукция андрогенов надпочечниками в период адренархе. Не исключено, что этому способствует измененная чувствительность надпочечников к АКТГ. Автор в своей теории исходит из гипотезы возникновения чрезмерной стимуляции коры надпочечников гипотетическим АКТГ-подобным фактором, воздействие которого приводит к повышению секреции андрогенов, сопровождающемуся периферической конверсией андрогенов в эстрогены, особенно повышается образование эстрона, который приводит к гиперсенсбилизации гонадотрофов к действию ГнРГ. Одновременно повышается синтез ГнРГ и увеличивается амплитуда и частота импульсов его секреции. Это вызывает повышение продукции биологически активного ЛГ и нарушение соотношения ЛГ/ФСГ и относительной недостаточности ФСГ. Усиление влияния ЛГ на яичники сопровождается повышением продукции андрогенов тека-клетками. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности фермента ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрадиол. Нарушается нормальный рост фолликулов и происходит их кистозная атрезия. В периферических тканях повышенный уровень андрогенов ароматизируется в эстрадиол, еще больше подавляя секрецию ФСГ. Отсутствие роста и созревания доминантного фолликула приводит к хронической ановуляции, дефициту прогестерона, бесплодию и у части больных к развитию железистой гиперплазии эндометрия.

Изучение стероидогенеза в яичниках показало участие инсулиноподобных факторов роста в этой регуляции, что дало начало концепции о роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия развиваются вследствие избыточной массы тела. Однако ИР возникает не только у больных СПКЯ с ожирением, но и у женщин с нормальной или даже пониженной массой тела. Вероятно, СПКЯ является самостоятельным фактором, снижающим восприимчивость тканей к инсулину. Инсулинорезистентность и потенцирующее ее ожирение при СПКЯ являются важным патогенетическим звеном ановуляции.

В настоящее время установлено, что инсулин непосредственно стимулирует синтез андрогенов в поликистозных яичниках. Полагают, что развитие гиперандрогении при СПКЯ происходит вследствие стимуляции инсулином яичникового цитохрома P450c17 α , активность которого повышена у многих женщин с СПКЯ. Цитохром P450c17 α является ключевым ферментом биосинтеза андрогенов в яичниках. Он обладает одновременно и активностью 17 α -гидроксилазы (в большей степени), и в меньшей степени активностью 17,20-лиазы. В нормально функционирующих яичниках синтез андрогенов опосредован через ЛГ. Инсулин и ИРФ-I усиливают стимулирующий эффект на клетки тека и стромы, что приводит к более быстрому и выраженному синтезу андрогенов, чем под влиянием отдельно инсулина и ЛГ. Инсулин может также связываться с рецепторами ИРФ-I и усиливать синтез андрогенов в поликистозных яичниках. Кроме того, инсулин приводит к снижению синтеза ГСПГ в печени и к повышению уровня биологически активных андрогенов.

Патологическая анатомия. У больных с СПКЯ оба яичника увеличены в размерах и превосходят яичники здоровых женщин соответствующего возраста: у пациентов до 30 лет объем яичников увеличен в 1,5–3 раза, а у женщин старше этого возраста — больше 3 раз. Оба яичника имеют блестящую серую поверхность и плотную консистенцию за счет резкого утолщения и гиалиноза белочной оболоч-

ки. Гистологически в обоих яичниках имеется множество мелких кист диаметром 8–10 мм, расположенных по периферии яичника в виде ожерелья. Отмечается гиперплазия тека-ткани и стромальной ткани яичников. Желтые тела отсутствуют (ановуляция).

Классификация. Выделяют:

- 1) первичный СПКЯ:
 - а) с ИР;
 - б) без ИР;
- 2) вторичный СПКЯ:
 - а) на фоне заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы;
 - б) на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза.

Клиническая картина. Больные жалуются на расстройство менструального цикла, бесплодие. Часто отмечаются гирсутизм и гипертрихоз различной выраженности. Симптомы андрогенизации (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) встречаются примерно у 80% больных. Признаки андрогенизации могут совпадать с менархе или появляться позднее (через 3–5 лет). Телосложение женское. Нередко (у 25–75% женщин) наблюдается умеренное ожирение. При бимануальном исследовании отмечается двустороннее значительное увеличение яичников. Они плотные, подвижные, безболезненные. В некоторых случаях недоразвита матка. Менструальный цикл нарушен. Чаще возникает гипо- или аменорея, реже — менометроррагия. Характерны ановуляторные циклы.

Хроническая ановуляция значительно повышает риск развития гиперпластических процессов в матке и молочных железах. Частота гиперпластических процессов эндометрия колеблется от 20 до 50% и выше. Частота рака эндометрия в репродуктивном возрасте варьирует от 1 до 2,5%. Примерно у 10% больных менструальный цикл регулярный. У 70–75% больных отмечают первичное бесплодие, а у 20–25% — вторичное. Бесплодие является следствием ановуляторных циклов, но примерно у 10% больных встречается спонтанная овуляция. У 20–30% больных отмечают гиперпролактинемия.

Выделяют следующие варианты заболевания:

- 1) СПКЯ при нормальной массе тела;
- 2) СПКЯ в сочетании с андронидным ожирением (ожирение по «верхнему типу») и сопутствующими нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия), что иногда приводит к нарушению толерантности к глюкозе (HAIR-синдром). Может развиваться и HAIR-AN-синдром (гиперандрогения с инсулинорезистентностью и черным акантозом);
- 3) СПКЯ с ожирением без ИР.

Лабораторные данные. Гормональное исследование проводят на 5–8-й и 19–21-й дни цикла при его наличии, а при аменорее в любой день. Определяют уровень ЛГ, ФСГ, андростендиона, тестостерона, ГСПС, свободного тестостерона, ДГЭАС, дигидротестостерона, пролактина на 5–8-й день цикла, а в 19–21-й день цикла исследуется уровень прогестерона.

В крови уровень ЛГ повышен, а ФСГ нормальный или несколько снижен. Соотношение ЛГ/ФСГ у большинства больных увеличено (> 2,5)*. Повышено и содержание пролактина у 20–30% женщин. Отмечают повышение в крови уровня тестостерона, андростендиона, ДГЭАС. Резкое повышение концентрации ДГЭАС в крови указывает на надпочечниковый генез гиперандрогении. В крови содержание эстрадиола обычно соответствует его уровню в раннюю фолликулярную фазу или снижено, а уровень эстрогена повышен. Более типично повышенное выделение с мочой тестостерона и некоторых фракций андрогенов: андростендиона и этиохоланолон.

Диагностические пробы. Для уточнения локализации источника гиперандрогении могут быть использованы проба с дексаметазоном и ее комбинация с ХГ.

Проба с дексаметазоном основана на его подавлении секреции АКТГ и функции коры надпочечников. Назначают дексаметазон по 2 мг/сут

* Этот феномен отмечается только при использовании радиоиммунных методов определения гонадотропинов, при использовании иммуноферментных методов гормонального анализа диагностическая ценность этого соотношения значительно снижается (*Примеч. ред.*).

в течение 2 дней. Снижение в крови уровней ДГЭАС и 17-гидроксипрогестерона более чем на 50% после приема препарата указывает на надпочечниковый генез гиперандрогении.

Проба с дексаметазоном в комбинации с хорионическим гонадотропином. Назначают дексаметазон по 2 мг/сут в течение 4 дней. В последние 2 дня приема препарата дополнительно вводят хорионический гонадотропин по 1500 ЕД внутримышечно в 8 ч утра. Определение содержания тестостерона в крови проводят до пробы, на 3-й день перед введением хорионического гонадотропина, а также на 5-й день пробы утром. При СПКЯ на фоне приема дексаметазона происходит умеренное снижение содержания тестостерона в крови, но оно все-таки остается несколько выше нормы. После стимуляции яичников хорионическим гонадотропином содержание тестостерона в крови значительно возрастает, несмотря на продолжающийся прием дексаметазона. При вирилизующих опухолях яичников до пробы уровень тестостерона в крови значительно повышен, а на фоне пробы достоверно не изменяется. При врожденной дисфункции коры надпочечников до пробы содержание тестостерона в крови повышено, а на фоне пробы снижается до нормы. Введение хорионического гонадотропина не изменяет его концентрацию в крови.

Лучевая диагностика. На УЗИ органов малого таза размеры обоих яичников обычно увеличены и достигают, а в ряде случаев превышают $\frac{3}{4}$ тела матки (норма — $\frac{1}{4}$ тела матки), определяется кистозная дегенерация фолликулов.

УЗИ яичников целесообразно проводить в первой половине менструального цикла (на 6–8-й день менструального цикла). Характерными признаками СПКЯ являются: наличие 10 и более фолликулов диаметром 2–8 мм, а также увеличение объема яичников более 10 см². При наличии доминантного фолликула (12 мм и более) или желтого тела УЗИ яичников следует повторить во время следующего менструального цикла.

Лапароскопия используется для визуальной оценки яичников, их размеров и проведения биопсии в целях подтверждения диагноза морфологически.

Диагностическое выскабливание матки применяют для выявления или исключения гиперпластического процесса в эндометрии.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз СПКЯ устанавливают на основании характерной клинической картины (гирсутизм, нарушение менструального цикла, ановуляторные циклы, бесплодие, двустороннее увеличение яичников при сохраненном женском фенотипе), данных лабораторного исследования, рентгенодиагностики, УЗИ яичников и диагностических проб. Согласно критериям Роттердамского консенсуса, диагноз СПКЯ допустимо ставить при наличии двух из трех признаков: признаки гиперандрогении (клинические и/или биохимические), ановуляция, эхографические изменения яичников. Так, диагноз СПКЯ допустимо устанавливать при сочетании гиперандрогении с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярного ановуляторного менструального цикла. Диагноз СПКЯ может быть установлен при сочетании менструальной дисфункции с УЗ-признаками поликистоза яичников без гиперандрогении. И наконец, диагноз СПКЯ правомочен при сочетании менструальной дисфункции с гиперандрогенией при отсутствии явных УЗ-признаков поликистоза яичников.

СПКЯ дифференцируют от вирилизующих опухолей яичников и надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, ряда других заболеваний, при которых также могут быть симптомы, обусловленные гиперандрогенией (болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия, гипотиреоз, синдром гиперпролактинемии, идиопатическая и конституциональная формы гирсутизма, стромальный текоматоз яичников, дисгенезия яичников с гирсутизмом, заболевания печени, сопровождающиеся снижением синтеза ГСПГ). При СПКЯ в отличие от вирилизующих опухолей и врожденной дисфункции коры надпочечников, кроме гирсутизма (нередко слабовыраженного), другие признаки вирилизации отсутствуют. На УЗИ выявляют одностороннюю опухоль яичника или надпочечника, а при врожденной дисфункции коры надпочечников — гиперплазию обоих надпочечников, имеющих гомогенное строение.

О наличии стромального текоматоза яичников свидетельствуют выраженная вирилизация, пигментация кожи, иногда с явлениями гиперкератоза в паховых и подмышечных областях, на шее и локтях, неэффективность лекарственной терапии, низкая эффективность клиновидной резекции яичников, нередко семейный характер заболевания.

Дифференциальный диагноз между СПКЯ и стромальным текоматозом яичников представлен в табл. 8.2.

Таблица 8.2

Клинические симптомы при СПКЯ и стромальном текоматозе яичников
(Пищулин А.А., 2000)

Синдром поликистозных яичников	Стромальный текоматоз яичников
Ановуляция	Ановуляция
Гиполотеинизм	Гиполотеинизм
Олигоопсоменорея (71%)	Олигоопсоменорея (42%)
Метроррагия (редко)	Метроррагия (редко)
Первичная аменорея (8%)	Первичная аменорея (10%)
Вторичная аменорея (16%)	Вторичная аменорея (48%)
Первичное бесплодие	Первичное бесплодие
Вторичное бесплодие	Вторичное бесплодие
Ожирение (30–40%)	Ожирение (90%)
—	Гиперпигментация и гиперкератоз в области кожных складок
—	Нарушение углеводного обмена
Головные боли (редко)	Головные боли (часто)
Повышение АД (редко)	Повышение АД (часто)
—	Признаки повышения внутричерепного давления и эндокраниоз (часто)
Гирсутизм 1–2-й степени (94%)	Гирсутизм 2–3-й степени (98%)
Угревая сыпь	Угревая сыпь
Жирная себорея	Жирная себорея
—	Алоpecia (18%)
—	Барифония (3%)
Легкая гипертрофия клитора (28%)	Гипертрофия клитора (52%)
Намечающаяся вирилизация клитора (10%)	Вирилизация клитора (32%)
Женский фенотип	Маскулинизация (32%)
Двустороннее увеличение яичников	Двустороннее увеличение яичников

Лечение. Основными задачами медикаментозного лечения СПКЯ являются:

1) восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности;

- 2) устранение симптомов андрогенизации;
- 3) нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений;
- 4) предупреждение гиперплазии и рака эндометрия.

Индивидуальный комплекс лечебных мероприятий для больных СПКЯ разрабатывается с учетом наличия или отсутствия инсулинорезистентности.

Для пациенток с нормальным ИМТ, у которых отсутствует инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, назначаются антиандрогенные препараты (ципротерона ацетат, верошпирон) + эстроген-гестагенные препараты.

Имеющим избыточную массу тела назначают метформин и глитазоны в сочетании с препаратами, снижающими массу тела.

Механизм действия метформина при СПКЯ и избыточной массе тела до конца не ясен. Полагают, что снижение уровня инсулина в крови с сопутствующим улучшением чувствительности к инсулину сопровождается снижением активности яичникового энзима P450c17a и соответственно андрогенов. Это относится к группе женщин как с ожирением и СПКЯ, так и к пациенткам без избыточной массы тела. Выраженность гиперандрогении при СПКЯ может быть значительно снижена при уменьшении уровня инсулина в крови.

Показано, что при СПКЯ назначение метформина внутрь после завтрака и ужина по 500, 850 или 1000 мг в течение 3–6 мес. приводит к снижению уровня инсулина как натощак, так и после стимуляции глюкозой. Снижение содержания инсулина при приеме метформина, вероятно, влияет на уменьшение активности P450c17a, а также на уровень базальной и стимулированной секреции ЛГ, свободного тестостерона в крови и приводит к повышению уровня ГСПГ. Это, по-видимому, связано с тем, что повышенный уровень инсулина увеличивает активность P450c17a у женщин с избыточной массой тела за счет прямой стимуляции яичникового стероидогенеза и/или непрямо стимуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Вместе с тем в ряде случаев значительного снижения уровня андрогенов и инсулина в крови после терапии метформином

у женщин с СПКЯ и выраженным ожирением не отмечено. В этом случае неэффективность лечения при СПКЯ объясняют значительными нарушениями метаболического характера на фоне резко выраженного ожирения. Вместе с тем восстановление менструального цикла после начала лечения метформинотом отмечают у значительного числа пациентов с СПКЯ. Вероятно, прием метформина способствует снижению уровня свободных андрогенов, приводя к восстановлению нормального, овуляторного менструального цикла. При этом уровень инсулина положительно коррелирует с содержанием тестостерона. Считают, что терапия метформинотом приводит к снижению концентрации лептина в крови женщин с СПКЯ и избыточной массой тела, что также является патогенетическим обоснованием к использованию данного препарата. Установлено, что у 60% женщин с СПКЯ вне зависимости от предшествовавшей массы тела и при выраженном повышении уровня инсулина натоцак назначение метформина приводит к нормализации менструального цикла. При этом указывается на достоверное снижение массы тела, что нивелирует выраженность ИР. Уменьшение содержания жира в мышечной ткани, возможно, улучшает процесс инсулинозависимой утилизации глюкозы в скелетных мышцах, оказывая положительное влияние на инсулинорезистентность.

Установлено, что проводимая метформинотом терапия сопровождается повышением среднего уровня ГСПГ посредством снижения ингибирующего влияния иммунореактивного инсулина на его синтез в печени.

Терапия метформинотом сопровождается не только снижением гиперинсулинемии и нормализацией гормональных показателей, но восстановлением регулярного менструального цикла. По данным Л.Г. Валуевой и соавт. (2002), если до начала лечения регулярный менструальный цикл имели 7,1% женщин с СПКЯ, то после 3 мес. лечения метформинотом — 42,8% больных, а к концу терапии — 54,3%. Из приведенных данных следует, что терапия метформинотом оказывает положительное влияние не только на показатели углеводного обмена, приводя к уменьшению частоты НТГ и снижению сте-

пени выраженности гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, но и к коррекции яичниковой гиперандрогении. Таким образом, при лечении СПКЯ и гиперинсулинемии наряду со стероидными антиандрогенами можно применять метформин, способствующий не только снижению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, но и регуляции менструального цикла и восстановлению фертильности.

Лечение женщин с СПКЯ, не желающих беременности. Если беременность в настоящий момент не желанна, то при проведении лечения преследуются две основных цели терапии. Во-первых, лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла, а во-вторых, оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных заболеваний (СД 2, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.). Для лечения гирсутизма применяются антиандрогенные препараты, которые делятся на стероидные и нестероидные. К нестероидным антиандрогенным препаратам относятся верошпирон, флутамид, финастерид и др.

Флутамид — нестероидный антиандроген, специфически блокирующий рецепторы андрогенов. Флутамид применяется при лечении гирсутизма в дозе 250 мг два раза в день в течение 3–6 мес. При СПКЯ флутамид приводит к значительному уменьшению гирсутизма и очищению кожи лица и спины от акне (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004). У некоторых женщин с СПКЯ на фоне применения препарата отмечается восстановление менструального цикла, снижение концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Флутамид не влияет на уровень АКТГ и кортизола, в то же время значительно снижает содержание тестостерона, андростендиона и ДГЭАС. В связи с этим считают, что флутамид не только блокирует рецепторы андрогенов, но и влияет на синтез андрогенов в надпочечниках. При применении флутаида необходимо контролировать функцию печени, так как возможно токсическое влияние препарата на печень при применении больших доз.

Верошпирон (спиронолактон, антагонист альдостерона) для лечения гирсутизма применяется в дозе 100–200 мг/сут с 5-го по 25-й

день менструального цикла. Курс лечения от 6 до 24 мес. и более. Верошпирон подавляет продукцию андрогенов в яичниках и тем самым оказывает антиандрогенный эффект, а также препятствует превращению тестостерона в более активный андроген дигидротестостерон. При длительном приеме верошпирина (по 100–200 мг/сут) отмечается уменьшение гирсутизма.

Финастерид блокирует синтез 5 α -редуктазы и тем самым подавляет превращение тестостерона в дигидротестостерон, который ответственен за рост волос в волосяных фолликулах. (Препараты финастерид и флутамид официально не зарегистрированы в РФ, но многими авторами применяются для лечения гирсутизма при условии информированного согласия пациентки.)

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) представляют собой широко используемую группу препаратов, содержащих гестагены, некоторые из которых также обладают антиандрогенным эффектом. Так, известно, что производные нортестостерона обладают достаточно выраженной андрогенной активностью. Такие гестагены, как дезогестрел, норгестимат, обладают минимальным андрогенным действием. Дроспиренон, диеногест, хлормадион, ципротерона ацетат оказывают антиандрогенный эффект.

При применении КОК у пациенток с СПКЯ преследуются следующие цели: снижение синтеза гонадотропинов и андрогенов, торможение пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий, нормализация менструального цикла. Кроме того, за счет содержания в КОК эстрогенного компонента стимулируется продукция ГСПГ и снижается активность эндогенных андрогенов. Наиболее выраженным антиандрогенным действием среди КОК обладает препарат Диане-35, который содержит 35 мкг этинилэстрадиола и 250 мг ципротерона ацетата (ЦПА). При выраженной андрогенизации и отсутствии эффекта от монотерапии Диане-35 рекомендуется включить в терапию дополнительно Андрокур 10 или 50 (ЦПА), который назначается в первую фазу менстру-

ального цикла с 1-го по 15-й день в течение 5–6 мес. Такая комбинированная терапия дает более быстрый и выраженный эффект. Механизм действия ЦПА включает замещение андрогенных рецепторов, снижение уровня 5 α -редуктазы, подавление выброса гонадотропинов и тем самым снижение синтеза половых стероидов в яичниках. Считают, что ЦПА приводит к снижению секреции АКТГ и опосредованно андрогенов яичниками и надпочечниками.

Медикаментозное лечение гирсутизма — процесс длительный. Поэтому многие женщины предпочитают сочетать его с различными видами эпиляции (электрическая, лазерная, химическая, механическая, фотоэпиляция).

Лечение хронической ановуляции и бесплодия при СПКЯ и желанной беременности. В этом случае при наличии инсулинорезистентности лечение начинают с сенситайзеров инсулина. Отсутствие эффекта является показанием для назначения комбинированной консервативной терапии, включая антиандрогены (Диане-35, Жанин и др.) и стимуляторы овуляции. Указанные препараты применяют для подготовки к беременности. Индукция овуляции проводится кломифена цитратом, который обладает слабыми эстрогенными и выраженными антиэстрогенными свойствами. Кломифена цитрат, вызывая по механизму обратной связи усиление секреции ГнРГ, опосредует свое действие не через яичники, а через гипоталамус. Женщинам, которые не реагировали на монотерапию кломифена цитратом, назначают в сочетании с ним хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Овуляторная доза ХГЧ равна 10 000 ЕД. Последний вводится внутримышечно при диаметре доминантного фолликула не менее 16–19 мм. Поспешное назначение ХГЧ (до полного созревания фолликула) действует как преждевременный пик ЛГ и может привести к атрезии фолликула. Препараты гонадотропинов, используемые для стимуляции овуляции, содержат ЛГ и ФСГ, выделены из мочи постменопаузальных женщин. В настоящее время для этой цели широко применяются следующие препараты: Пергонал (75 МЕ ЛГ и 75 МЕ ФСГ); Хумегон (75 МЕ ЛГ и 75 МЕ ФСГ);

Метродин (75 МЕ очищенного ФСГ); Прегнил содержит хорионический гонадотропин (аналогичен человеческому ЛГ); Профази (содержит человеческий хорионический гонадотропин в дозе 500, 1000, 1500 и 5000 МЕ ЛГ).

При неэффективности консервативной терапии проводится оперативное лечение. Согласно нашим данным, эффективным методом лечения СПКЯ является демедуляция или электрокаутеризация поликистозных яичников лапароскопическим доступом, после которого отмечается восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности у большинства больных*. При отсутствии эффекта от консервативной терапии и оперативного лечения прибегают к ВРТ.

Прогноз. При адекватно проведенном лечении прогноз благоприятный. Ремиссия достигается в 95% случаев. Однако при несвоевременной диагностике и недостаточном лечении прогноз достаточно серьезный. Вследствие гиперинсулинемии может развиваться СД 2 и диабет беременных. Гиперандрогения является фактором, ускоряющим заболевания сосудов. Больные этой группы предрасположены к артериальной гипертензии. Более того, хроническая ановуляция вследствие длительного воздействия может быть причиной развития гиперплазии эндометрия и рака тела матки.

8.1.5. Синдром гиперандрогении (Л.Н. Самсонова)

Синдром гиперандрогении — заболевание, обусловленное чрезмерным действием мужских половых гормонов на органы-мишени в организме женщины.

Исторические данные. В 1935 г. была первая зарубежная публикация о патологии, которая впоследствии получила название синдрома Штейна—Левенталя по фамилии авторов — чикагских гинекологов T.F. Stein и M.L. Leven-

* Большинство мировых экспертов склоняются к той точке зрения, что оперативное лечение при СПКЯ не является достаточно эффективным и имеет дополнительные факторы риска (*Примеч. ред.*).

thal. В последующем эпонимическое название синдрома сменилось на клинко-патогенетическое — синдром поликистозных яичников. В 1994 г. впервые E. Velazquez применил метформин у пациенток с СПКЯ.

Эпидемиология. Медико-социальная значимость синдрома гиперандрогении состоит прежде всего в распространенности данной патологии. Так, в разные возрастные периоды жизни те или иные признаки гиперандрогении имеют от 10 до 30% лиц женского пола. Самой распространенной причиной гиперандрогении является СПКЯ, на долю которого приходится 70–80% всех случаев синдрома гиперандрогении. Частота СПКЯ среди девушек и женщин репродуктивного возраста составляет 5%. В структуре гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста опухолевый генез гиперандрогении встречается в 0,2% случаев.

Этиология. Синдром гиперандрогении может возникнуть вследствие:

- избыточной продукции андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников и/или тека-клетками яичников (истинная гиперандрогения);
- повышенной рецепторной чувствительности тканей-мишеней к андрогенам (рецепторная гиперандрогения);
- нарушения связывания тестостерона с транспортными белками (транспортная гиперандрогения);
- приема лекарственных препаратов, обладающих андрогеновыми свойствами: андрогены, анаболические стероиды, гестагены, антиконвульсанты, трихогены (ятрогенная гиперандрогения).

Патогенез. Изложен в пунктах «Болезнь Иценко—Кушинга», «Гипофизарный гигантизм и акромегалия», «Синдром гиперпролактинемии», «Синдром гипотиреоза», «СПКЯ», «Андрогенпродуцирующие опухоли яичников», «Врожденная гиперплазия коры надпочечников», «Первичный гиперкортицизм».

Патологическая анатомия. Изложена в пунктах «Болезнь Иценко—Кушинга», «Гипофизарный гигантизм и акромегалия», «Синдром гиперпролактинемии», «Синдром гипотиреоза»,

«СПКЯ», «Андрогенпродуцирующие опухоли яичников», «Андростерома», «Врожденная гиперплазия коры надпочечников», «Первичный гиперкортицизм».

Клиническая картина. Наиболее распространенными гиперандрогенными состояниями являются:

- синдром поликистозных яичников;
- андрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников;
- неклассические формы ВГКН;
- первичный гипотиреоз;
- синдром гиперпролактинемии;
- акромегалия;
- тотальный гиперкортицизм.

Клинические симптомы гиперандрогении немногочисленны и хорошо известны. Для стандартизации и облегчения верификации нозологического варианта заболевания все признаки гиперандрогении можно представить в виде следующих групп симптомов: со стороны кожи и ее придатков (гиперандрогенная дермопатия), со стороны вторичных половых признаков (вирилизация), со стороны третичных половых признаков (андроидный морфотип).

Чаще и в разной степени выраженности в клинической картине синдрома гиперандрогении присутствуют симптомы гиперандрогенной дермопатии:

- изолированное пубархе и/или аксиллархе;
- гирсутизм;
- жирная себорея;
- андрогенные угри.

Изолированное пубархе и/или аксиллархе. Наиболее ранний из всех симптомов гиперандрогенной дермопатии, который формируется еще задолго до старта или на фоне пубертата и характеризуется наличием терминальных волос на лобке и/или в подмышечных впадинах изолированно от эстрогензависимых вторичных половых признаков.

Гирсутизм. Яркий классический симптом гиперандрогении со стороны кожи. Характеризуется ростом терминальных (пигментированных, толстых, длинных) волос в андрогензависимых зонах кожи. Данный симптом,

как правило, формируется в пубертатном или постпубертатном периодах жизни. Для стандартизации оценки степени тяжести гирсутизма используется шкала Ферримана—Голлвея (табл. 8.3). Данная шкала позволяет достаточно быстро подсчитать так называемое гормональное число (четырехбалльная оценка интенсивности роста терминальных волос в каждой из девяти андрогензависимых зон), которое отражает андрогенную насыщенность пациентки, прямо коррелирует с концентрацией свободного тестостерона в сыворотке крови и позволяет оценить степень тяжести гирсутизма:

- до 7 баллов — норма;
- 8–15 баллов — умеренный гирсутизм;
- 16 баллов и больше — тяжелый гирсутизм.

Такая интерпретация результатов хоть и условна, но имеет практическое значение. Так, согласно международному консенсусу 2008 г. по диагностике синдрома гиперандрогении, если у пациентки гормональное число до 15 баллов, то ее обследования на предмет синдрома гиперандрогении не требуется. Напротив, гормональное число более 15 баллов требует дальнейшего обследования для уточнения причин гиперандрогении и определения терапевтической тактики.

Угревая болезнь. Хроническое заболевание, приводящее к возникновению на коже акне, представленных комедонами, папулами, пустулами, кистами. Степень выраженности угревой сыпи не коррелирует с уровнем тестостерона в сыворотке крови и только устойчивая к стандартной дерматологической терапии угревая болезнь может рассматриваться как клиническое проявление гиперандрогении.

Жирная себорея. Классический симптом гиперандрогении со стороны сальных желез. Себорея проявляется на лице, груди, спине, волосистой части головы.

Другая и самая грозная группа симптомов гиперандрогении — это признаки вирилизации, к которым относятся:

- гипертрофия и вирилизация клитора;
- ларингомегалия и/или барифония;
- андрогенная алопеция;
- атрофия молочных желез.

Алопеция при гиперандрогении имеет свои особенности. Как и другие типы эндокринного

Таблица 8.3

Шкала Ферримана–Голлвея для количественной оценки гирсутных зон

Зона	Баллы	Описание
Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до «фильтра»
	4	Усы, достигающие «фильтра»
Подбородок	1	Отдельные, разрозненные волосы
	2	Большое число разрозненных волос
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Спина	1	Отдельно разрозненные волосы
	2	Большое число разрозненных волос
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $\frac{3}{4}$ площади
	4	Сплошное покрытие поясницы
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	В дополнение к ним отдельные волосы между грудными железами
	3	Слияние этих зон с покрытием $\frac{3}{4}$ площади
	4	Сплошное покрытие
Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое число волос вдоль средней линии («дорожка»)
	3–4	Покрытие половины или всей поверхности
Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса вдоль средней линии («дорожка»)
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в форме перевернутой буквы V («мужской треугольник»)
Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но не полное покрытие
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Бедро	1–4	Как на плече
Гормональное число ($E_{\max} = 36$)		
Предплечье	1–4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности: 2 балла для редкого + 2 балла – для густого
Голень	1–4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности: 2 балла для редкого + 2 балла – для густого
Индифферентное число ($E_{\max} = 8$)		
Гирсутное число ($E_{\max} = 44$)		

облысения, всегда диффузная и характеризуется определенной последовательностью выпадением волос. Как правило, при гиперандрогении потеря волос начинается с височных областей (битемпоральная алопеция), а затем распространяется на теменную область — париетальная алопеция, которая может быть грозным

симптомом тяжелого течения синдрома гиперандрогении, требующего исключения в своем генезе андрогенпродуцирующей опухоли.

Наличие симптомов вирилизации всегда должно настораживать врача в онкологическом плане. Однако онкологическая настороженность врача должна быть предельно высокой

даже в отсутствие вирильных симптомов, если другие симптомы гиперандрогении быстро прогрессируют.

Наконец, гиперандрогения может привести к формированию андроида морфотипа:

- андройдные пропорции скелета;
- андройдное ожирение.

Андройдные пропорции скелета — это не только маскулиная архитектура скелета (широкий плечевой пояс и узкий таз), но и транзитное ускорение роста у детей, а в финале — низкорослость, если гиперандрогения протекает в рамках преждевременного полового развития по гетеросексуальному типу. Наличие у девочки симптомов преждевременного полового развития по гетеросексуальному типу всегда должны настораживать в онкологическом плане.

Диагноз и дифференциальный диагноз вариантов гиперандрогении. Дифференциальную диагностику нозологических форм гиперандрогении всегда начинают с исключения редких, но тяжелых по прогнозу органических вариантов гиперандрогении, обусловленных андрогенпродуцирующими опухолями надпочечников или яичников.

Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников и яичников. В структуре гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста опухолевой генез гиперандрогении встречается редко. Однако учитывая тот факт, что каждый второй случай представлен карциномой, а у девочек ситуация еще более драматична, в этом возрасте андрогенпродуцирующие опухоли, как правило, имеют злокачественный характер, в основу дифференциальной диагностики положен принцип онкологической настороженности.

В этой ситуации помогает:

- сбор анамнестических данных (быстрое прогрессирование симптомов гиперандрогении);
- целенаправленный поиск симптомов вирилизации (гипертрофия и вирилизация клитора, ларингомегалия, барифония, гиперандрогенная алопеция, атрофия молочных желез) и/или преждевременного полового развития по гетеросексуальному типу (пубархе и/или аксиллархе в сочетании с пу-

бергатами темпами роста, патологическим опережением роста и костного возраста);

- данные гормонального исследования (повышение уровня тестостерона более чем в 2 раза в сочетании с низким уровнем ЛГ и ФСГ);
- ультразвуковая визуализация как скринирующий, а МРТ как подтверждающий метод диагностики очагового образования в одном из надпочечников или яичников.

Неклассические формы ВГКН. При исключении опухолевого генеза заболевания проводится дифференциальная диагностика между функциональными вариантами синдрома гиперандрогении.

В этих случаях начинают с исключения неклассических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленных точечными мутациями генов *CYP21A2*, *HSD3B2*, *CYP11B1*, приводящих соответственно к частичным дефектам ферментов 21-гидроксилазы, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 11 β -гидроксилазы, принимающих участие в биосинтезе стероидных гормонов в коре надпочечников.

Неклассические формы ВГКН характеризуются, с одной стороны, адекватным синтезом (как для обычной жизни, так и для стресса) жизненно важных гормонов коры надпочечников, с другой — синдромом гиперандрогении, который при манифестации заболевания в препубертатном периоде представлен изолированным пубархе и/или аксиллархе, а в пубертатном и постпубертатном периодах — классическими симптомами избытка мужских половых гормонов.

В структуре неклассических форм ВГКН абсолютное большинство случаев приходится на дефект 21-гидроксилазы, распространенность которого в популяции составляет 0,3%, а в структуре синдрома гиперандрогении — до 10%.

В дифференциальной диагностике помогает следующее.

1. Определение гормональных маркеров ферментопатий.

Для неклассической формы ВГКН, обусловленной дефектом 21-гидроксилазы, характерно повышение базального (более 30 нмоль/л)

и/или стимулированного АКТГ уровня 17-ОНР (более 50 нмоль/л). В то время как базальный уровень 17-ОНР в пределах нормы полностью исключает данную ферментопатию.

Для неклассической формы ВГКН, вызванной дефектом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, характерно то, что базальные и стимулированные АКТГ уровни Δ_5 -стероидов в сыворотке крови повышены в большей степени, чем Δ_4 -стероиды и отношение Δ_5 -стероиды/ Δ_4 -стероиды увеличено.

Для неклассической формы ВГКН, обусловленной дефектом 11 β -гидроксилазы характерно повышение как базального, так и стимулированного АКТГ уровня 11-дезоксикортизола в сыворотке крови.

2. Мультистероидный анализ методом тандемной масс-спектрометрии.

3. Молекулярно-генетическое исследование.

Синдром гиперпролактинемии. При гиперпролактинемии синдром гиперандрогении обусловлен умеренной избыточной секрецией дегидроэпиандростерона.

В дифференциальной диагностике помогает:

- типичная клиническая триада у женщин репродуктивного возраста (галакторея, аменорея, бесплодие);
- данные гормонального исследования (стойко повышенный на 2–5-й день менструального цикла уровень пролактина, дегидроэпиандростерона сульфата и сниженный уровень тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке крови).

Акромегалия. При акромегалии синдром гиперандрогении обусловлен прямым активирующим действием повышенного уровня ИРФ-I на рецепторы волосяных фолликулов и фермент 5 α -редуктазу, участвующую в метаболизме тестостерона в дигидротестостерон и отвечающую за периферические эффекты андрогенов. Более того, при акромегалии имеет место гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, что, в свою очередь, снижает синтез глобулина, связывающего половые стероиды, и тем самым вызывает увеличение свободной фракции андрогенов. Кроме того, у 30–40% пациентов с акромегалией отмечается синдром гиперпро-

лактинемии, что может выступать в роли самостоятельной причины гиперандрогении.

В дифференциальной диагностике помогает:

- типичная клиническая картина заболевания (у пациентов с открытыми зонами роста — гигантизм, при закрытых зонах роста — акромегалоидные черты лица, непропорциональное увеличение кистей и стоп);
- данные гормонального исследования (повышенный уровень ИРФ-I, а также базального и на фоне орального стандартного глюкозотолерантного теста СТГ в сыворотке крови).

Первичный гипотиреоз. При первичном гипотиреозе синдром гиперандрогении обусловлен снижением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, что увеличивает содержание в сыворотке крови биологически активной фракции андрогенов. К тому же имеющее место при первичном гипотиреозе повышение уровня тиролиберина может приводить к гиперпролактинемии, что способно поддерживать клинические проявления синдрома гиперандрогении.

В дифференциальной диагностике помогает:

- типичная клиническая картина гипотиреоза;
- данные гормонального исследования (повышенный уровень в сыворотке крови гормонального маркера первичного гипотиреоза — ТТГ).

Тотальный гиперкортицизм. При тотальном гиперкортицизме (синдром Кушинга, АКТГ-эктопированный синдром) синдром гиперандрогении обусловлен снижением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению содержания свободной фракции андрогенов. Кроме того, при болезни Иценко—Кушинга хроническая стимуляция АКТГ активирует стероидогенез в коре надпочечников, в том числе и синтез андрогенов.

В дифференциальной диагностике помогает:

- типичная клиническая картина гиперкортицизма (кушингоидный фенотип);
- данные гормонального исследования (повышенная экскреция свободного кортизола с мочой, нарушение суточного ритма секреции кортизола, отрицательная малая декса-метазоновая проба).

СПКЯ. При СПКЯ синдром гиперандрогении обусловлен хронической стимуляцией

яичников избыточным уровнем ЛГ, снижением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, внегонадным синтезом половых стероидов в жировой ткани, генетически детерминированной дисрегуляцией цитохрома P450c17 α (ключевого фермента в синтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках) в сочетании с инсулинорезистентностью (пострецепторный дефект передачи сигнала) и компенсаторной гиперинсулинемией, в ответ на которую выработка мужских половых гормонов только усугубляется. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия генетически детерминированы (генетические дефекты в фосфорилировании рецептора), не зависят от массы тела и наблюдаются у 50–70% больных СПКЯ.

Согласно консенсусу Международного симпозиума объединенной рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (2003), при исключении вышеперечисленных гиперандрогенных состояний (нормальная концентрация в сыворотке крови 17-ОНР, ТТГ, пролактин, кортизол, при отсутствии очагового образования в надпочечниках или яичниках) диагноз СПКЯ устанавливается при наличии всех (классическая триада) или любых двух (неполная, стертая форма) из трех перечисленных симптомов:

- 1) менструальная дисфункция с ановуляцией;
- 2) клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- 3) наличие поликистозных яичников по данным УЗИ.

Биохимическое подтверждение гиперандрогении включает исследование на 3–5-й день менструального цикла дегидроэпиандростерона сульфата и индекса свободного тестостерона (отношение уровня общего тестостерона к уровню глобулина, связывающего половые стероиды, умноженное на 100%) и проводится лишь для верификации безгирсутной формы СПКЯ. При наличии клинических симптомов гиперандрогении лабораторная верификация избытка андрогенов не проводится.

Оценка уровня ЛГ в сыворотке крови (повышен у 70% пациенток) и гонадотропного

индекса ЛГ/ФСГ (повышен у 95% пациенток) используется лишь в качестве дополнительного критерия в диагностически неясных случаях.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводится параллельно с гормональным исследованием на 3–5-й день менструального цикла. О поликистозе яичников в отсутствие доминантного фолликула (> 10 мм), желтого тела, приема пациенткой контрацептивных препаратов свидетельствует наличие хотя бы 1 из следующих признаков:

- овариальный объем (длина \times ширина \times толщина \times 0,5) более 10 мл;
- не менее 12 незрелых фолликулов диаметром 2–9 мм в одном срезе.

Инсулинорезистентность у пациенток с СПКЯ может быть диагностирована при наличии хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков:

- 1) триглицериды в плазме > 1,74 ммоль/л (150 мг%);
- 2) холестерин липопротеидов высокой плотности < 1,3 ммоль/л (50 мг%);
- 3) артериальное давление: САД \geq 130 мм рт. ст., ДАД \geq 85 мм рт. ст.;
- 4) глюкоза в плазме крови натощак \geq 5,6 ммоль/л, через 120 мин после нагрузки глюкозой — выше 7,8 ммоль/л.

Диагностика конкретной клинической формы гиперандрогении сложна. Между тем выделение нозологической формы гиперандрогении безусловно важно для назначения адекватной, патогенетически обусловленной терапии.

Лечение. При верификации андрогенпродуцирующих опухолей надпочечника или яичника проводится оперативное лечение. Совместно с врачом-онкологом решается вопрос о месте, объеме оперативного вмешательства и плане дальнейших реабилитационных мероприятий.

При верификации неклассических форм ВГКН в абсолютном большинстве случаев выбирается тактика терапевтического нигилизма. Только при условии прогрессирования андрогенизации, ухудшающей прогноз конечного роста или приводящей к менструальной дисфункции, а также в целях индукции беременности назначается патогенетическая терапия глюкокортикоидными препаратами.

При проведении заместительной гормональной терапии во время беременности препаратом выбора является гидрокортизон или преднизолон, так как эти препараты на уровне плаценты конвертируются 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 1-го типа в биологическое неактивное соединение и, следовательно, не оказывают негативного влияния на функциональное состояние надпочечников плода.

Контроль адекватности терапии проводится по уровню гормональных маркеров, диагностированных ферментопатий, тестостерона и дегидроэпитестостерона в сыворотке крови.

Лечение акромегалии, первичного гипотиреоза, синдрома гиперпролактинемии, гиперкортицизма, СПКЯ, протекающих с гиперандрогенией, проводится по общим принципам терапии этих заболеваний.

Прогноз синдрома гиперандрогении зависит от нозологической формы, своевременности диагностики и эффективности лечения.

При ранней диагностике и своевременном оперативном лечении андрогенпродуцирующих опухолей яичников и надпочечников прогноз благоприятный, при злокачественном течении заболевания и наличии метастазов — прогноз неблагоприятный.

При ранней диагностике неклассических форм ВГКН прогноз благоприятный, при отсутствии медикаментозной коррекции прогрессирующей андрогенизации в допубертатном возрасте — неблагоприятный прогноз конечного роста, в репродуктивном возрасте — менструальная дисфункция (недостаточность лютеиновой фазы, олиго-, опсо-, вторичная и первичная аменорея) и нарушение репродуктивной функции (невывашивание в 90% и бесплодие в 10% случаев).

При ранней диагностике и адекватной терапии первичного гипотиреоза, синдрома гиперпролактинемии, акромегалии и тотального гиперкортицизма — прогноз благоприятный.

При ранней диагностике и терапии СПКЯ прогноз благоприятный. При отсутствии адекватной терапии неблагоприятные исходы не только со стороны репродуктивной сферы женщины (олигоаменорея с менархе, хроническая

ановуляция и первичное бесплодие), но и со стороны соматического и эндокринного статуса (метаболический синдром, включающий артериальную гипертензию, гипер- и/или дислипидемию, нарушение углеводного обмена от пограничной гипергликемии до СД 2-го типа) и формирование сердечно-сосудистого и онкологического риска.

Литература

- Внутренние болезни по Дэвидсону. Эндокринология / Н.А. Бун, Н.Р. Колледж, Б.Р. Уолкер, Д.А. Хантер. — М., 2009. — 176 с.
- Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. — М., 2010. — 275 с.
- Лавин Н. Эндокринология / Пер. с англ.: В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
- Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. — М., 2002. — 232 с.
- Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, З.Э. Рагимова, М.Ю. Герасимович. — М., 2009. — 101 с.
- Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Е.А. Карпова. — М., 2003. — 210 с.
- Синдром поликистозных яичников / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. — М., 2007. — 361 с.
- Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // Лечащий врач. — 2003. — № 10. — С. 36–39.
- Эндокринология по Вильмсу. Заболевания коры надпочечников и артериальная гипертензия / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен. — М., 2010. — 208 с.
- Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 4. — P. 37–45.
- Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of PCOS—a reappraisal // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 4. — P. 272–283.
- Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Pediatric Endocrinology // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87 (9). — P. 4048–4053.

Goodman N.F., Bledsoe M.B., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders // J. Endocrinol. Pract. — 2001. — Vol. 7 (1). — P. 120–34.

Kathryn A., Martin R., Chang J. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93 (4). — P. 105–120.

Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee American Association of Clinical Endocrinologists position statements on metabolic and cardiovascular consequences of PCOS // Endocrinol. Pract. — 2005. — Vol. 11. — P. 126–134.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 81. — P. 19–25.

8.1.6. Климакс.

Климактерический синдром

(*Р.А. Манушарова, В.В. Потемкин*)

Климакс (климактерический период, климактерий) — нормальное физиологическое состояние организма, переход от репродуктивного периода к постменопаузе. Климактерический синдром (КС) — патологический симптомокомплекс, осложняющий естественное течение климакса и проявляющийся нейропсихическими, обменно-эндокринными и вегетативными нарушениями.

Климактерический период охватывает три этапа в жизни женщины — пременопаузу, менопаузу и постменопаузу. В настоящее время выделен еще и период перименопаузы — он объединяет пременопаузу, менопаузу и 2 года после менопаузы.

Пременопауза — период жизни женщины от момента окончания репродуктивного периода до прекращения менструаций; характеризуется соматическими и психологическими изменениями, обусловленными угасанием функции яичников. Пременопауза предшествует менопаузе, начинается обычно после 45 лет и продолжается около 4 лет. Основным проявлением пременопаузы является нарушение менструального цикла. В течение 4 лет, предшествующих менопаузе, этот симптом отмечается у 90% женщин. Нарушения менструального цикла

в период пременопаузы могут быть по типу олигоменореи, чередующиеся с регулярным циклом, в виде постоянной олигоменореи (при этом менструальное кровотечение становится более коротким и скудным), олигоменорея может чередоваться с полименореей или маточными кровотечениями. В период пременопаузы менструальный цикл может быть овуляторным и ановуляторным, и возможность беременности сохраняется. В период пременопаузы содержание ФСГ в крови повышается, а эстрадиола и прогестерона — снижается. Чувствительность к гонадотропинам постепенно убывает, что служит фактором, определяющим начало менопаузы. По-видимому, ослабление, а затем прекращение активности фолликулов яичника являются основными эндокринными процессами в пременопаузальный период. Снижение продукции эстрогенов яичниками, как было указано выше, снимает тормозящее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи и приводит к повышению уровня гонадотропинов. При этом содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня, чем уровень ЛГ.

Следующим этапом климактерического периода является *менопауза* — прекращение менструаций в результате угасания функции яичников. Менопаузой называют последнюю менструацию в жизни женщины, обусловленную функцией ее собственной репродуктивной системы. Естественной менопаузой считается вторичная аменорея длительностью более 12 мес. у женщин старше 49 лет на фоне снижения уровня эстрогенов и повышения содержания ФСГ в крови. В экономически развитых странах средний возраст менопаузы 51 год. Он определяется наследственными факторами и не зависит от особенностей питания и национальности. О менопаузе можно говорить при аменорее.

Постменопауза следует за менопаузой и охватывает период жизни женщины до 65–68 лет. В этот период постепенно начинается и развивается большинство симптомов КС. Эти симптомы возникают в ответ на относительно низкое содержание эстрогенов и могут наблю-

даться у женщин до того, как абсолютное их содержание в сыворотке крови достигает уровня, характерного для постменопаузы (менее 100 пмоль/л). В этот период отмечаются вазомоторные нарушения, которые могут возникать еще в пременопаузе — приливы, потливость по ночам, утомляемость, бессонница, сухость влагалища, учащенное мочеиспускание. В этот же период могут быть психические проявления постменопаузы: частая смена настроения, тревожность, ухудшение памяти, трудность сосредоточения, неуверенность в себе, депрессия. Последствия гипоэстрогении не у всех женщин выражены одинаково, поскольку процесс угасания функции яичников происходит постепенно, что не сопровождается абсолютным дефицитом эстрогенов. В постменопаузе эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками и яичниками.

Постменопауза характеризуется полным или почти полным прекращением функции яичников и развитием возрастной атрофии половых органов.

Эпидемиология. Примерно 10% женской популяции составляют женщины в постменопаузе. Ежегодно к их числу прибавляются 25 млн, а к 2020 г. ожидается увеличение этого числа до 47 млн. Климактерический синдром возникает в 40–85% случаев.

Этиология и патогенез. При климаксе на фоне общего биологического старения организма происходит постепенная инволюция паренхимы яичников. Такие изменения в яичниках сопровождаются снижением выработки ими половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и андрогенов). Считают, что одной из вероятных причин снижения функции яичников в пременопаузе является уменьшение в них количества рецепторов к гонадотропным гормонам. В связи с этим по принципу обратной связи начинают повышаться ФСГ и ЛГ. При этом содержание в крови ФСГ к моменту наступления менопаузы увеличивается по сравнению с пременопаузальным периодом в 13–14 раз, а уровень ЛГ — лишь в 3 раза. Считают, что столь высокое повышение уровня ФСГ в крови происходит вследствие уменьшения

выработки клетками гранулы ингибинов — пептидных гормонов, принимающих участие в подавлении секреции ФСГ в репродуктивном периоде. Вместе с тем повышение уровня ФСГ в крови возникает и вследствие дефицита эндогенных опиоидов, содержание которых находится в прямой зависимости от уровня циркулирующих в крови эстрогенов. В ответ на снижение функции яичников снимается ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. В результате происходящих изменений повышается уровень гонадотропинов. При этом содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с ЛГ. Угасание функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов. В этот период жизни женщины эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Чем интенсивнее происходит образование эстрогенов в периферических тканях, тем менее выражены проявления КС. Основным эстрогеном, циркулирующим в крови женщин в менопаузе становится биологически малоактивный эстроген эстрон, который образуется в результате экстрагонадной ароматизации. Андрогены, которые продуцируются в надпочечниках ароматизируются в эстрогены вне эндокринных желез, т.е. вне яичников и надпочечников. Рецепторы к эстрогенам располагаются в целом ряде органов и тканей (матка, молочные железы, уретра, влагалище, кости, мышцы тазового пояса, сердечно-сосудистая система, мозг). В репродуктивный период эстрогены оказывают влияние на эти органы. Поэтому при климаксе вследствие дефицита эстрогенов именно в этих органах происходят патологические процессы.

Выраженный дефицит половых стероидов и прежде всего эстрогенов вызывает системные изменения в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза. Причинами преждевременного климакса могут быть длительные отрицательные эмоции, обильные кровопотери во время родов, опухоль гипофиза, продолжительная лактация, частые роды и аборт, недостаточное питание, хронические истощающие инфекционные заболевания, дли-

тельное умственное перенапряжение, тяжелый физический труд. Климактерический синдром чаще возникает у женщин, перенесших тяжелые физические и психические травмы, страдающих хроническими заболеваниями, а также проживающих в трудных бытовых и семейных условиях.

Считают, что о начале климакса свидетельствует время появления ановуляторных циклов. В начале климакса созревание фолликулов яичников продолжается, однако процессы их созревания нарушены. Секреция эстрогенов снижается. Уменьшается тормозящее влияние эстрогенов на гипоталамус и гипофиз, в результате чего повышается секреция гонадотропных гормонов.

В период постменопаузы происходит инволюция половой системы, что проявляется в снижении эстрогенной функции яичников. Вследствие дефицита эстрогенов возникают атрофические изменения в матке, влагалище, яичниках (склероз яичников), наружных половых органах и молочных железах. Недостаток эстрогенов является также одной из причин развития остеопороза у женщин. Наряду с угасанием эстрогенной функции строма яичников продолжает секретировать андрогены (андростендион). При нарушении превращения андростендиона в эстрогены на периферии могут возникнуть симптомы андрогении. Вследствие дисбаланса эстрогенов и андрогенов нередко наблюдаются усиленный рост волос на лице, повышение либидо и т.д.

Патогенез. Считают, что главную роль в патогенезе КС играют изменения вегетативного равновесия, которые связаны с нарушением продукции норадреналина и дофамина, принимающих участие в процессе терморегуляции. На уровне гипоталамической и лимбической систем происходит снижение дофаминергического и увеличение норадренергического тонуса наряду с ослаблением серотонинергической системы и активности β -эндорфинов. В.П. Сметник и др. рассматривают КС как результат функциональной неполноценности высших регулирующих центров на фоне возрастного снижения функции половых желез. Вследствие первичной патологически повышенной реактивности центров

гипоталамуса происходит возбуждение симпатoadреналовой системы, что вызывает «горячие приливы», потливость, раздражительность, плаксивость и т.д.

Патологическая анатомия. В наружных и внутренних половых органах, молочных железах обнаруживаются атрофические изменения. Отмечаются уменьшение матки, сморщивание и уплотнение яичников, уплощение сводов влагалища с истончением слизистой оболочки и т.д. Гистологически в яичниках обнаруживаются фолликулы на разных этапах развития, их запустевание, разрастание соединительной ткани, тенденции к мелкокистозному перерождению.

Классификация. Е.М. Вихляева рекомендует различать КС по форме (течению) и степени тяжести. По форме КС может быть типичным, неосложненным, возникающим у практически здоровых женщин, осложненным и атипичным. При типичной, неосложненной, форме симптомы климактерического невроза («приливы», потливость, нарушение сна, головокружение и т.д.) появляются или непосредственно в период пременопаузы, или в первые годы менопаузы. При осложненной форме КС особенности клинической картины заболевания определяются его сочетанием с гипертонической болезнью или другими эндокринными/соматическими нарушениями. Осложненная форма КС обычно протекает очень тяжело и длительно, иногда атипично (Е.М. Вихляева). В отличие от осложненной формы атипичная форма заболевания сочетается с заболеваниями, нередко имеющими склонность к приступообразному течению. При атипичной форме КС наблюдаются симпатоадреналовые кризы, климактерическая миокардиодистрофия. Выделяют еще особую форму КС, которая протекает с выраженными нарушениями в виде кольпита, недержания мочи, цисталгии, остеопороза. Нередко обменные нарушения проявляются прогрессирующей прибавкой массы тела. При легкой форме заболевания число «горячих приливов» в течение суток не превышает 10. Общее состояние не нарушено, работоспособность сохранена. При КС средней тяжести число «горячих приливов» в течение суток — 10–20. Общее

состояние нарушено в результате симптомов, свойственных КС (головокружение, ухудшение сна, памяти и т.д.). Работоспособность снижена. Тяжелая форма заболевания характеризуется резко выраженной клинической симптоматикой с полной или почти полной потерей работоспособности.

Клиническая картина. У большинства женщин климакс протекает без расстройств в состоянии здоровья. При появлении КС больные предъявляют жалобы, обусловленные вегетативно-нервными и психоневротическими нарушениями (В.Г. Баранов). Вегетативно-нервные нарушения проявляются в виде характерных «горячих приливов» — кратковременного (от 30 с до 1–2 мин) чувства жара, сопровождающегося покраснением лица, шеи, верхней половины туловища и повышенной потливостью, особенно по ночам. Нередко возникают боли в области сердца, сердцебиение, иногда приступы учащенного сердцебиения. В ряде случаев наблюдаются вестибулярные нарушения: шум в ушах, головокружение, нарушение равновесия и т.д. Могут развиваться кризы, сопровождающиеся учащенным сердцебиением, болями в области сердца, резкой слабостью, повышением артериального давления и т.д. Нередко возникают парестезии и онемение конечностей. Часто бывают метеоризм и запоры.

Нервно-психические нарушения характеризуются повышенной раздражительностью или угнетенным состоянием, плаксивостью, бессонницей, чувством страха и т.д. Иногда развиваются психозы.

При КС имеется повышенная склонность к атеросклерозу, гипертонической болезни, коронарной патологии (инфаркт миокарда и др.), сахарному диабету, токсическому зобу, глаукоме.

Установлено, что гипоэстрогения приводит к повышению риска сердечно-сосудистых нарушений. Клинические и электрокардиографические проявления при КС лишены патогномоничности и часто сходны с изменениями ИБС. Проведение проб с нитроглицерином, обзиданом, дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия) позволяет исключить энергетическую несостоятельность миокарда.

Вышеуказанные пробы дают возможность проводить дифференциальную диагностику между кардиалгией, обусловленной недостатком эстрогенов, и ИБС. Кардиалгии у больных с КС, как правило, возникают во время «прилива». Применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) дает быстрый эффект: уменьшаются боли в области сердца, нормализуется сердечный ритм и данные ЭКГ. Гипоэстрогения при КС способствует повышению резистентности кровотока в сосудистом русле, увеличению периферического сопротивления, повышению концентрации общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, в то же время происходит снижение ЛПВП. Указанные изменения в липидном спектре крови увеличивают риск развития атеросклероза, тромбозов и всех вытекающих отсюда последствий поражений сердечно-сосудистой системы.

В период климакса нередко усиливается рост волос на лице, груди. Растительность на лобке и в подмышечных впадинах, наоборот, часто становится скудной. Отмечаются ожирение, заболевания опорно-двигательного аппарата (деформация суставов, остеопороз позвоночника и т.д.), атрофические изменения в молочных железах, наружных и внутренних половых органах. У женщин с КС может возникать нарушение процессов костного ремоделирования. Основная функция костного ремоделирования — это поддержание механической прочности кости посредством постепенного замещения старой кости новой, более прочной, и поддержание минерального обмена путем пополнения запасов кальция в кости. В связи с гипоэстрогенией при КС происходит преобладание резорбции костной ткани над ее образованием. Особому риску подвергается губчатое вещество кости. Даже после минимальной или умеренной травмы может произойти перелом кости. В связи с этим у больных с КС риск переломов губчатых костей прогрессивно возрастает. Перелом шейки бедра и дистального эпифиза лучевой кости происходит в результате травмы, в то время как позвонки подвержены спонтанным переломам. Эти изменения костного метаболизма наиболее выражены в период постменопаузы. Снижение МПК наблюдается в течение длительного вре-

мени, что приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов. При снижении плотности костной ткани на каждые 10% риск переломов костей увеличивается в 2–3 раза. Эстрогены могут остановить или замедлить разрежение костной ткани, которое развивается в период менопаузы.

Дефицит эстрогенов является причиной атрофических изменений в мочеполовой системе, возникающих у большинства больных с КС. Женщины нередко жалуются на частое мочеиспускание, дизурию, императивные позывы. В некоторых случаях нарушено мочеиспускание («цисталгия» или «цистопатия», никтурия). При физическом напряжении КС часто сопровождается недержанием мочи. Частота мочеполовых нарушений с возрастом увеличивается: если в первые годы после менопаузы мочеполовые нарушения беспокоят только одну женщину из десяти, то к 60 годам указанные нарушения имеются у каждой второй. Основные жалобы больных при этом на дискомфорт, сухость, зуд в области наружных половых органов, гнойные выделения из половых путей, нарушение мочеиспускания — никтурия, недержание мочи, частые позывы и т.д. Сухость влагалища — один из важных симптомов КС. Толщина и увлажненность эпителия влагалища зависит от эстрогенов, снижение их концентрации в сыворотке крови приводит к его истончению и сухости слизистой оболочки влагалища. Снижение или утрата либидо ведут к сексуальной дисгармонии.

Недержание мочи — объективно подтвержденное непроизвольное отхождение мочи без позывов к мочеиспусканию, представляет собой социальную и гигиеническую проблему. Основными симптомами недержания мочи являются следующие:

- недержание мочи при напряжении;
- внезапно возникший позыв к мочеиспусканию;
- императивный позыв — непроизвольное выделение мочи;
- учащенное мочеиспускание — 7 и более раз днем или чаще 2 раз ночью.

Дефицит эстрогенов при КС приводит к ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появ-

лению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.

Лабораторные данные. С наступлением менопаузы в крови гиперхолестеринемия, повышение триглицеридов, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, высокое содержание гонадотропных гормонов и постепенный переход к гипоэстрогении. При выраженной инволюции половой системы в крови стойко высокие показатели гонадотропных гормонов и низкие — эстрогенов, постоянно высокая экскреция с мочой гонадотропинов и монотонно низкая — эстрогенов. При средней и тяжелой форме КС возрастает концентрация АКТГ в крови.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз климакса устанавливают на основании прекращения менструаций в возрасте 45–55 лет после исключения других причин (опухоли матки, гипофиза и т.д.). Климактерический синдром диагностируют на основании «приливов», нередко сопровождающихся потливостью, сердцебиением и т.д., и других вазомоторных, психоэмоциональных и общесоматических изменений. Климактерический синдром дифференцируют в первую очередь от тиреотоксикоза, невроза, сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение. В лечении патологического климакса нуждаются 10–50% женщин постменопаузального возраста. Для профилактики и лечения климактерического невроза проводят общеукрепляющие мероприятия (правильный режим труда и отдыха, рациональное питание, витамины группы В, С, А, Е и т.д.). Назначают белково-растительную диету, богатую витаминами, с исключением продуктов, повышающих возбудимость нервной системы (пряности, кофе, крепкий чай, алкоголь и т.д.). Ограничивают продукты, богатые жиром и холестерином. Широко применяется лечебная физкультура.

В настоящее время для терапии КС применяют препараты, специально предназначенные для заместительной гормональной терапии. Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с умеренным или тяжелым течением КС. ЗГТ противопоказана при тромбозах, тромбоэмболии в анамнезе, эстрогензависимых

злокачественных опухолях (рак молочной железы, рак эндометрия), меланоме, менингиоме; тяжелых заболеваниях печени и почек с нарушением их функции; кровотечениях из половых путей неясного генеза; установленной или предполагаемой беременности, тяжелой форме сахарного диабета.

Перед назначением ЗГТ необходимо обследовать пациентку — определение АД, маммография, УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия, цитологическое исследование из шейки матки на онкоцитологию; дополнительно можно оценить коагулограмму, печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), липиды. Выбор режима, состава и длительности применения ЗГТ должны определяться индивидуально. На фоне применения ЗГТ необходим постоянный контроль за состоянием генитальных органов (осмотр гинеколога, УЗИ); молочных желез (маммография, УЗИ); исследование материала из цервикального канала на наличие раковых клеток.

Первый осмотр пациенток, получающих ЗГТ, необходимо провести через 3 мес. При этом выясняют, уменьшились ли симптомы КС, и оценивают эффект, связанный с началом терапии. При отсутствии побочных эффектов следующий осмотр проводят через 6 мес., а в дальнейшем — ежегодно. В состав препаратов для заместительной гормональной терапии входит активный эстроген — 17β -эстрадиол или его эфиры, — представленный в различных дозах. Прогестагенный компонент может быть представлен производными 19-нортестостерона (норэтистерон, менэстренол, левоноргестрел, и др.), производными 17α -гидроксипрогестерона (медроксипрогестерона ацетат), производными прогестерона (дидрогестерон) и пр. В последние годы появились новые соединения с гестагенной активностью: диеногест — производное 19-норстероидов и дроспиренон — производное 17α -спиронолактона. Кроме гестагенного эффекта, прогестагены различаются частичной андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. В современных препаратах, применяемых для ЗГТ, содержание эстрогенного компонента снижено до 1–2 мг.

Существуют различные способы введения препаратов половых стероидов в организм женщины: пероральные таблетки, трансдермальная ЗГТ, влагалищные свечи и кремы, подкожные имплантаты. Наиболее распространен прием гормонов внутрь в таблетках, которые эффективны как при лечении, так и при профилактике ранних и поздних проявлений КС. При отсутствии эффекта дозу препарата можно увеличить. Пероральные препараты, прежде чем попасть в кровяное русло проходят через печень. В печени концентрация эстрогенов в 4–5 раз выше, чем в периферической крови, что стимулирует в печени метаболические процессы. Оральные эстрогены повышают синтез свертывающих агентов и ангиотензиногена. Препараты, содержащие только эстрогены, назначают женщинам с удаленной маткой в непрерывном режиме (прогинова, эстрофем, премарин). Женщинам с сохраненной маткой назначают таблетированные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены, в виде двухфазных и трехфазных препаратов (применяются до менопаузы) и монофазных препаратов (применяются в постменопаузе).

Двухфазные препараты содержат в первых 11–14 таблетках только эстрогены, а в последних 10–14 таблетках эстрогены в сочетании с прогестагенами, что имитирует двухфазный менструальный цикл (климонорм, климен, цикло-прогинова, дивина, фемостон 1/10, фемостон 2/10).

Монофазные препараты содержат одинаковое количество эстрогенов и прогестагенов в каждой таблетке (клиогест, индивина, фемостон 1/5, ливиал, анжелик).

Одним из наиболее изученных препаратов при ЗГТ является климонорм, который соответствует всем современным требованиям к препарату ЗГТ, а именно: содержит низкую дозу гормонов, эффективно устраняет КС, защищает от остеопороза, надежно защищает эндометрий, регулирует менструальный цикл, хорошо переносится при длительном применении. Климонорм не оказывает существенного влияния на массу тела. На фоне применения климонорма отмечалась стабилизация АД и не было признаков нарушения функции со-

судистой стенки и гемостаза, повышения уровня печеночных ферментов и/или нарушений липидного и углеводного обмена у женщин с исходно нормальными показателями. Он не оказывал отрицательного влияния на состояние молочных желез при его применении в течение 3–5 лет.

В последние годы для лечения КС широко применяют препарат, специально предназначенный для ЗГТ, — низкодозированный препарат с дроспиреноном анжелик, который содержит 1 мг эстрадиола (в форме гемигидрата) и 2 мг дроспиренона. В постменопаузе анжелик купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный спектр и костный метаболизм. Анжелик хорошо переносится больными. Это связано не только с низкой дозой эстрогена, но и с уникальными свойствами прогестагенного компонента препарата анжелик — дроспиренона. Последний является представителем нового класса синтетических прогестагенов — производных спиронолактона, который обладает не только прогестагеным эффектом, но и антиандрогенным и антиминералокортикоидным. Дроспиренон не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность и не препятствует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный спектр крови. Одновременно с этим препарат обладает способностью блокировать рецепторы к альдостерону и тем самым препятствует задержке натрия и воды, что приводит к уменьшению частоты мастодинии, отеков и увеличения массы тела. Ввиду того, что анжелик не задерживает жидкость, прием препарата сопровождается потерей массы тела на 1–1,5 кг, что благотворно влияет на настроение женщин. Побочные эффекты при его применении минимальны.

Применение анжелика положительно действует и на сердечно-сосудистую систему благодаря антиандрогенному и антиальдостероновому эффекту дроспиренона. Указанное действие дроспиренона способствует нормализации артериальной гипертензии. Анжелик обладает также прогестагеным эффектом на эндометрий и в подавляющем большинстве случаев его прием сопровождается установлением атрофического или неактивного эндометрия.

Для чрезкожного введения половых гормонов применяют пластыри и гели. При этом гормоны поступают в кровь, минуя печень, поэтому могут назначаться при заболеваниях печени. К трансдермальным препаратам относятся:

- эстрожель, содержит в одной дозе геля 0,75–1,5 мг 17β-эстрадиола;
- климара, 3,9 мг 17β-эстрадиола — матричный пластырь 12,5 мм² (упак. по 4 штук) или 7,–8 мг 17β-эстрадиола — матричный пластырь 25 мм² (упак. по 4 шт.);
- дивигель — (0,5, 1 мг 17β-эстрадиола — гель, упакован в пакетики из алюминиевой фольги по 28 шт.).

Влагалищные свечи и кремы для местного применения содержат слабый эстроген — эстриол. Эти препараты эффективны для лечения мочеполовых нарушений, но не устраняют другие симптомы КС и не предупреждают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера. К таким препаратам относится овестин (1 мг эстриола в 1 г крема — крем вагинальный или 0,5 мг эстриола — вагинальные суппозитории).

Использование эстрожеля позволяет избежать первичного проходящего эффекта и потенциальных метаболических нарушений, которые отмечаются при введении препарата внутрь, а именно: изменения уровней триглицеридов и факторов коагуляции. По сравнению с пластырями эстрожель лучше переносится кожей, реже вызывает индивидуальные вариации уровней эстрадиола. Нанесенный на широкую, легко определяемую область кожи (2,5 г геля на обе руки — от запястий до лопаток), он высыхает в течение 2 мин, не оставляя следов и запаха. Эстрожель устраняет приливы, потливость и другие проявления КС, регулирует трофику тканей влагалища, предупреждает развитие постменопаузального остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений. Как и любой другой эстрогенный препарат, эстрожель необходимо комбинировать с прогестагеном при наличии интактной матки. Целесообразно в этом случае использовать утрожестан, содержащий природный микронизированный прогестерон. Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона, адекватно обеспечивая

прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый эффект; эффект физиологического контроля уровня андрогенов; седативный, токолитический, термогенный (повышение базальной температуры) эффект; усиление защитных эффектов эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и ЦНС; антиатерогенное влияние на сосудистую систему. Применение утрожестана позволяет избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестагенам, препарат эффективно защищает эндометрий от гиперпластических процессов. Утрожестан можно использовать перорально и интравагинально.

При применении ЗГТ могут возникать побочные эффекты — нагрубание молочных желез, снижение или повышение массы тела; задержка жидкости, отеки; холестаза; головные боли.

Примерно у 10% женщин лечение ЗГТ отменяют через 1 год после ее начала из-за возникновения нерегулярных кровотечений из половых путей. У части женщин лечение приходится отменить из-за мастодинии, судорог мышц нижних конечностей, тошноты, головных болей. Указанные побочные реакции связаны с воздействием эстрогенного компонента ЗГТ. В некоторых случаях у больных отмечают дисменорею, предменструальный синдром, акне, задержку жидкости в организме, что является проявлением побочного действия прогестагенного компонента. В ряде случаев при проведении ЗГТ у больных появляется страх развития рака и общее беспокойство по поводу проводимой терапии.

В пременопаузальном периоде ановуляция приводит к развитию гиперплазии эндометрия и наблюдается она у 10% женщин. Риск прогрессирования простой гиперплазии эндометрия без атипии в карциному эндометрия мал, но нелеченая железистая гиперплазия с клеточной атипией в конечном итоге прогрессирует в аденокарциному у 20–80% женщин. На фоне ЗГТ кровотечение может возникнуть также вследствие плохого всасывания препарата в ЖКТ, гастроэнтерита. Синдромы мальабсорбции могут нарушать абсорбцию пероральных препаратов, что может привести к маточным кровотечениям. При возникновении кровоте-

чения после отмены ЗГТ, особенно тяжелого и длительного, показана биопсия эндометрия и гистероскопия.

Для оценки тяжести КС и эффекта от проводимого лечения применяют различные шкалы оценок или индексы, что дает возможность проанализировать степень выраженности различных групп симптомов КС до и в процессе лечения (индекс Купермана, модифицированный менопаузальный индекс и др.). Каждый из симптомов оценивается в зависимости от выраженности в баллах от 0 до 3, группы вопросов охватывают вазомоторные, психоэмоциональные симптомы и физическое состояние пациентки.

Длительность курса ЗГТ может быть различной и зависит от характера клинических проявлений КС. Так, при наличии только вегетососудистых нарушений в некоторых случаях достаточно нескольких месяцев лечения. Лечебный и профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистой, костной и центральной нервной системы проявляется только при длительной терапии 3–5 лет и более, и может прекратиться при отмене лечения. Комбинированная терапия менее 5 лет и монотерапия эстрогенами менее 10 лет не повышает риска развития рака молочной железы.

Основными факторами рака молочной железы являются следующие.

- *Репродуктивные факторы.* Ранее менархе, поздняя менопауза (< 55 лет), отсутствие родов в анамнезе.
- *Генетические факторы.* Мать или сестра, больные раком молочной железы в пременопаузе.
- *Питание.* Высокий индекс массы тела.
- *Образ жизни.* Чрезмерное употребление алкоголя, курение.

Для профилактики и лечения остеопороза назначают ЗГТ, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, кальцитриол, кальцитонин. Назначение ЗГТ может полностью блокировать потерю костной ткани. Кроме того, используют физические упражнения с нагрузкой в комбинации с адекватной дозой эстрогенов и кальция, а также физические упражнения с ежедневной получасовой ходьбой. Назначают витамин D (не менее 800 ЕД/сут).

При легкой степени выраженности психоэмоциональных и вегетососудистых симптомов КС используют также негормональные препараты: ременс, климадион, климакт-хель, ситетин.

Ременс — регулирует гормональную функцию яичников, принимается по 10–20 капель за 30 мин до еды 2 раза в день.

Климадион (активное вещество — экстракт корневища цимицифуги, в 1 таблетке содержится 20 мг сухого экстракта) обладает эстрогеноподобным действием, принимается по 30 капель или 1 таблетке 2 раза в день. Это лекарственный аллопатический препарат с доказанной эффективностью и безопасностью (международные GСР-исследования). Препарат эффективно устраняет психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы климактерия (приливы жара, потливость, колебания АД, бессонницу, раздражительность и т.д.). Препарат показан при легких формах КС и/или в качестве альтернативы ЗГТ в случаях, когда женщина по каким-либо причинам не может (противопоказания, побочные эффекты ЗГТ) или не хочет принимать гормоны.

Климакт-Хель оказывает стимулирующее действие на функцию яичников, принимается по 1 таблетке 3 раза в день (сублингвально).

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов. В последние годы проводят исследования по применению модуляторов рецепторов эстрогенов, которые связываются с центральными рецепторами, в результате чего удается избежать двух ключевых недостатков ЗГТ — кровотечений и риска рака молочной железы. К указанным препаратам относится ралоксифен. По структуре он схож с тамоксифеном и представляет группу бензотиафенов, которая связывается с рецепторами эстрогенов. Боковая цепь молекулы ралоксифена блокирует активирующий участок АF-2, который необходим для действия эстрогенов на некоторые ткани, например на молочную железу и матку. Функция другого активирующего участка не меняется, поэтому ралоксифен в таких тканях, как скелетные мышцы, действует как эстрогены. Препарат не оказывает влияния на вазомоторные нарушения, связанные с постменопаузой, и по-

этому он предназначен только для пациенток с повышенным риском остеопороза, во время стероидной терапии и при отягощенном семейном анамнезе.

Прогноз КС во многом зависит от длительности его течения, сочетания с сопутствующими заболеваниями и своевременного (раннего) лечения. При типичной неосложненной форме КС, длительность которого обычно не превышает 2 лет, прогноз благоприятный, трудоспособность сохранена; при осложненной форме прогноз во многом определяется сопутствующими заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистой и нервной системы. При КС средней тяжести трудоспособность снижена, а при тяжелой форме заболевания может быть полностью утрачена.

Литература

- Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О.* Возможности применения препарата Сиофор (метформина гидрохлорид) у женщин с поликистозом яичников и избыточной массой тела // Проблемы репродукции. — 2001. — № 2. — С. 15–30.
- Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — 565 с.
- Валуева Л.Г., Чернуха Г.Е., Аметов А.С.* Влияние метформина на эндокринные параметры и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // Биомедицинская химия. — 2003. — Т. 1 (49). — № 6. — С. 548–553.
- Гинекология (от десяти учителей) / Под ред. С. Кемпбелла, Э. Монга. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 310 с.
- Гус А.И., Марченко Л.А., Александрова Н.В. и др.* Ведение пациенток с преждевременным выключением функции яичников // Лечащий врач. — 2005. — № 10. — С. 28–34.
- Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А.* Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: Метод. пособие для врачей. — М., 2003. — 42 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Синдром поликистозных яичников. — М.: МИА, 2007. — 360 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 640 с.
- Доброхотова Ю.Э.* Влияние ливиала на состояние кровотока в яичниках после гистерэктомии // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — С. 178–181.
- Зыкова Т.А.* Синдром поликистозных яичников — новые аспекты старой проблемы. — М.: Гефест, 2001. — 194 с.

- Каменецкая Г.Я., Краснов В.Н., Юренева С.В. Психофармакотерапия и ЗГТ при депрессивных нарушениях у пациентов с синдромом постовариоэктомии // Климактерий. — 2001. — № 3. — С. 10.
- Карпова Е.А. Сравнительное изучение методов лечения нарушений репродуктивной функции женщин с овариальной гиперандрогенией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.
- Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 1991. — 512 с.
- Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Диалог о здоровой жизни. — 2007. — № 3. — С. 2–4.
- Манушарова Р.А. Синдром постовариоэктомии: Учебное пособие. — М., 2004. — С. 16.
- Манушарова Р.А., Чареквишвили Р.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения синдрома Штейна—Левенталя // Сб. научных трудов РМА ПО «Успехи теоретич. и клинич. медицины». — М., 2003. — Вып. 5. — С. 330–331.
- Манушарова Р.А., Чареквишвили Р.Г., Хатиашвили В.И. Результаты лапароскопического лечения при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 1998. — № 5. — С. 20–22.
- Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение препарата Жанин при различных формах гиперандрогении // Сб. докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004 г., Москва). — 2004. — С. 392.
- Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Современные подходы к лечению поликистоза яичников // Сб. докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004 г., Москва). — 2004. — С. 243.
- Мишинева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д., Джабраилова Д.М. Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 8–11.
- Нишлаг Э., Бере Г. Андрология. — М.: МИА, 2005.
- Пищулин А.А. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2003. — С. 39.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 640.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1080 с.
- Роузвиз Сильвия К. Гинекология. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 520 с.
- Руководство по эндокринологической эндокринологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 2006. — С. 630–653.
- Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. — М., 2001. — С. 1–9.
- Сметник В. П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М., 2005. — С. 238–240.
- Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии // Тер. архив. — 1995. — № 10. — С. 70–74.
- Сметник В.П. Преждевременная менопауза // Лечащий врач. — 2004. — № 10. — С. 8–11.
- Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. Климактерический синдром. — М., 1988. — 286 с.
- Сметник В.П., Юреева С.В. Постменопаузальный остеопороз // Трудный пациент. — 2004. — Т. 2. — № 6. — С. 27–33.
- Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: Пособие для врачей. — Издательство Н-Л, 2007. — 50 с.
- Суцевич Л.В., Краснова И.А., Лактионова О.Е. и др. // Вестник. ассоц. акуш.-гинеколог. — 2000. — № 2. — С. 55–60.
- Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Применение метформина у больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия // Проблемы репродукции. — 2001. — № 1. — С. 177–179.
- Calvo R.M. et al. Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75 (5). — P. 1020–1023.

8.2. Заболевания мужских половых желез

8.2.1. Анатомо-физиологические данные мужских половых желез (В.Н. Бабичев, Р.А. Манушарова)

Яички (тестикулы) здорового взрослого человека — парные, с размерами 3,6–5,5 см в длину и 2,1–3,2 см в ширину. Масса каждого — около 20 г. Расположены в мошонке и имеют температуру на 2–2,5 °С ниже температуры брюшной полости, что способствует теплообмену крови между *a. spermatica* и поверхностной венозной системой. Венозный отток от яичек и их придатков образует сплетение, кровь из которого слева попадает в почечную, а справа — в нижнюю половую вену. Яичко окружено толстой капсулой, состоящей из 3 слоев: висцерального, *tunica vaginalis*, белочной оболочки и внутренней, *tunica vasculosa*. Белочная оболочка имеет фиброзное строение. В оболочках

расположены гладкомышечные волокна, сокращение которых способствует перемещению спермы в придаток яичка (эпидидимис). Под капсулой находится примерно 250 пирамидальных долек, отделенных друг от друга фиброзными перегородками. В каждой дольке расположено несколько извитых семявыносящих канальцев длиной 30–60 см. На долю этих канальцев приходится более 85% объема яичка. Короткие прямые трубочки связывают канальцы непосредственно с *rete testis*, откуда сперма поступает в проток придатка. Последний в распрямленном виде достигает 4–5 м в длину, а в свернутом состоянии образует головку, тело и хвост придатка. В эпителии, окружающем просвет канальца располагаются клетки Сертоли и сперматоциты. В интерстициальной ткани между канальцами лежат клетки Лейдига, макрофаги, кровеносные и лимфатические сосуды.

Цилиндрические клетки Сертоли выполняют множество функций: барьерную (за счет тесных контактов друг с другом), фагоцитарную транспортную (участие в перемещении сперматоцитов к просвету канальца) и, наконец, эндокринную (синтез и секреция андрогенсвязывающего белка и ингибина). Полигональные клетки Лейдига обладают ультраструктурой (выраженный гладкий эндоплазматический ретикулум) и ферментами, характерными для стероидпродуцирующих клеток.

Тестикулы играют основную роль в физиологии размножения у мужчин. Так, приобретение плодом мужского фенотипа во многом определяется продукцией эмбриональными тестикулами мюллерова ингибирующего вещества и тестостерона, а появление вторичных половых признаков во время пубертата и способность к размножению — стероидогенной и сперматогенной активностью тестикул.

Синтез, секреция и метаболизм андрогенов. В их продукции тестикулам принадлежит более важная роль, чем коре надпочечников. Только 5% тестостерона образуется вне тестикул. Клетки Лейдига способны синтезировать его из ацетата и холестерина. Синтез последнего в тестикулах, вероятно, не отличается от процесса, протекающего в коре надпочечников. Ключе-

вым этапом биосинтеза стероидных гормонов является превращение холестерина в прегненолон, что предполагает отщепление боковой цепи в присутствии НАДН и молекулярного кислорода. Дальнейшее превращение прегненолона в прогестерон может происходить различными путями. У человека, по-видимому, преобладающее значение имеет Δ_5 -путь, в ходе которого прегненолон превращается в 17α -оксипрегненолон и далее в ДГЭА и тестостерон. Однако возможен и Δ_4 -путь через 17 -оксипрогестерон и андростендион.

Ферментами таких превращений служат 3β -оксистероиддегидрогеназа, 17α -гидроксилаза и др. В тестикулах, как и в надпочечниках, вырабатываются и конъюгаты стероидов (в основном сульфаты). Ферменты отщепления боковой цепи холестерина локализуются в митохондриях, тогда как ферменты синтеза холестерина из ацетата и тестостерона из прегненолона — в микросомах. В тестикулах существует субстрат-ферментная регуляция. Так, у человека весьма активно протекает гидроксирование стероидов в 20 -м положении, а 20α -оксиметаболиты прогестерона и прегненолона ингибируют 17α -гидроксирование этих соединений.

Кроме того, тестостерон может стимулировать собственное образование, влияя на превращение андростендиона.

Тестикулы взрослого человека продуцируют от 5 до 12 мг тестостерона в сутки, а также слабые андрогены дегидроэпиандростерон, андростендион и андростен- 3β , 17β -диол. В ткани яичек образуются и незначительные количества дегидротестостерона, а также присутствуют ферменты ароматизации, в результате чего в кровь и семенную жидкость попадают и небольшие количества эстрадиола и эстрона. Хотя основным источником тестикулярного тестостерона являются клетки Лейдига, но ферменты стероидогенеза присутствуют и в других клетках семенника (канальцевый эпителий). Они могут принимать участие в создании местного высокого уровня тестостерона, требующегося для нормального сперматогенеза.

Тестикулы секретируют тестостерон не постоянно, а эпизодически, и это служит одной из

причин широких колебаний уровня этого гормона в крови (в норме 12 нг/мл у здорового молодого мужчины.). Циркадный ритм секреции тестостерона обеспечивает максимальное его содержание в крови ранним утром (примерно в 7 ч утра) и минимальное после полудня (примерно в 13 ч). Тестостерон присутствует в крови в основном в виде комплекса с ГСПГ, который соединяет тестостерон и ДГТ с большим сродством, чем эстрадиол. Концентрация ГСПГ снижается под влиянием тестостерона и гормона роста и возрастает под действием эстрогенов и тиреоидных гормонов. Альбумин связывает андрогены слабее, чем эстрогены. У здорового человека в свободном состоянии находится примерно 2% тестостерона сыворотки, 60% связаны с ГСПГ и 38% — с альбумином. Метаболическим превращениям подвергается как свободный тестостерон, так и тестостерон, связанный с альбумином (но не ГСПГ). Эти превращения сводятся в основном к восстановлению Δ_4 -кетогруппы с образованием 3 α -ОН- или 3 β -ОН-производных (в печени). Кроме того, 17 β -оксигруппа окисляется в 17 β -кетоформу. Около половины продуцируемого тестостерона выводится из организма в виде андростерона, этиохоланалона и (в гораздо меньшей степени) эпиандростерона. Уровень всех этих 17-кетостероидов в моче не позволяет судить о продукции тестостерона, поскольку аналогичным метаболическим превращениям подвергаются и слабые андрогены надпочечников. Другими экскретируемыми метаболитами тестостерона являются его глюкуронид (уровень которого в моче у здорового человека хорошо коррелирует с продукцией тестостерона), а также 5 α - и 5 β -андростан-3 α , 17 β -диолы.

Физиологические эффекты андрогенов и механизм их действия. В механизме физиологического действия андрогенов имеются особенности, отличающие их от других стероидных гормонов. Так, в органах-мишенях репродуктивной системы, почках и коже тестостерон под влиянием внутриклеточного фермента Δ_4 -5 α -редуктазы превращается в ДГТ, который, собственно, и вызывает андрогенные эффекты: увеличение размеров и функциональную активность аксессуарных половых органов,

оволосение по мужскому типу и усиление секреции апокринных желез. Однако в скелетных мышцах тестостерон и сам без дополнительных превращений способен повышать синтез белка. Рецепторы семявыносящих канальцев обладают, по-видимому, равным сродством к тестостерону и ДГТ. Поэтому у лиц с недостаточностью 5 α -редуктазы сохраняется активный сперматогенез. Превращаясь в 5 α -андростен- или 5 β -pregнестероиды, андрогены, как и прогестины, могут стимулировать гемопоэз. Механизмы влияния андрогенов на линейный рост и окостенение метафизов изучены недостаточно, хотя ускорение роста совпадает с повышением секреции тестостерона в пубертате.

В органах-мишенях свободный тестостерон проникает в цитоплазму клетки, там, где в клетке имеется 5 α -редуктаза, он превращается в ДГТ. Тестостерон или ДГТ (в зависимости от органа-мишени) связывается с цитозольным рецептором, изменяет конфигурацию его молекулы и соответственно сродство к ядерному акцептору. Взаимодействие гормонально-рецепторного комплекса с последним приводит к увеличению концентрации ряда мРНК, что обусловлено не только ускорением их транскрипции, но и стабилизацией молекул. В предстательной железе тестостерон усиливает также связывание метиониновой мРНК с рибосомами, куда поступают большие количества мРНК. Все это приводит к активации трансляции с синтезом функциональных белков, меняющих состояние клетки.

Регуляция секреции гормонов тестикулами. Важная физиологическая роль тестикул объясняет сложность упорядочивания их функции. Прямым влиянием на них обладают три гормона передней доли гипофиза: ФСГ, ЛГ и пролактин. Как уже отмечалось, ЛГ и ФСГ представляют собой гликопротеины, состоящие из 2 полипептидных субъединиц, причем α -субъединица в обоих гормонах (и ТТГ) одинакова, а биологическую специфичность молекулы определяет β -субъединица, которая приобретает активность после объединения с α -субъединицей любого вида животных. Прولاктин же содержит лишь одну полипептидную цепь. Синтез и секреция ЛГ и ФСГ, в свою очередь,

находятся под контролем гипоталамического фактора — ГнРГ (или люлиберина), представляющего собой декапептид и продуцируемого ядрами гипоталамуса в портальные сосуды гипофиза. Имеются данные об участии моноаминергических систем и простагландинов Е в регуляции выработки люлиберина.

Соединяясь со специфическими рецепторами на поверхности гипофизарных клеток, люлиберин активирует аденилатциклазу. При участии ионов кальция это приводит к увеличению содержания в клетке цАМФ. Пока неясно, обусловлен ли пульсирующий характер секреции гипофизарного ЛГ гипоталамическими стимулами.

Люлиберин стимулирует секрецию как ЛГ, так и ФСГ. Соотношение их зависит от условий, в которых гипофиз секретит эти гормоны. Так, с одной стороны, внутривенная инъекция люлиберина приводит к существенному повышению в крови уровня ЛГ, но не ФСГ. С другой — длительная инфузия релизинг-гормона сопровождается приростом содержания в крови обоих гонадотропинов. По-видимому, влияние люлиберина на гипофиз модулируется дополнительными факторами, к числу которых принадлежат половые стероиды. Люлиберин контролирует прежде всего чувствительность гипофиза к таким модулирующим эффектам и необходим не только для стимуляции секреции гонадотропинов, но и для поддержания ее на относительно низком (базальном) уровне. Секреция пролактина, как отмечено выше, регулируется иными механизмами. Помимо стимулирующего действия ТРГ, лактотрофы гипофиза испытывают и ингибирующее влияние гипоталамического дофамина, который одновременно активирует секрецию гонадотропинов. Однако серотонин повышает продукцию пролактина.

ЛГ стимулирует синтез и секрецию половых стероидов клетками Лейдига, а также дифференцировку и созревание этих клеток. ФСГ, по всей вероятности, усиливает их реактивность по отношению к ЛГ, индуцируя появление ЛГ-рецепторов на клеточной мембране. Хотя ФСГ, возможно, усиливает их реактивность по отношению к ЛГ, индуцируя появление ЛГ-рецепторов на клеточной мембране. Хотя ФСГ

традиционно считают гормоном, упорядочивающим сперматогенез, но без взаимодействия с другими регуляторами он не запускает и не поддерживает этот процесс, для которого необходимо сочетанное влияние ФСГ, ЛГ и тестостерона. ЛГ и ФСГ взаимодействуют со специфическими рецепторами на мембране клеток Лейдига и Сертоли соответственно и через активацию аденилатциклазы повышают содержание цАМФ в клетках, который активирует фосфорилирование различных клеточных белков. Эффекты пролактина в тестикулах менее изучены. Его высокие концентрации замедляют спермато- и стероидогенез, хотя не исключено, что в нормальных количествах этот гормон необходим для сперматогенеза.

В регуляции тестикулярных функций важнейшее значение имеют и обратные связи, замыкающиеся на различных уровнях. Так, тестостерон ингибирует секрецию ЛГ. По-видимому, эта отрицательная петля обратной связи опосредуется лишь свободным тестостероном, а не связанным с ГСПГ. Механизм ингибирующего влияния тестостерона на секрецию ЛГ достаточно сложен. В нем может принимать участие и внутриклеточное превращение тестостерона либо в ДГТ, либо в эстрадиол. Известно, что экзогенный эстрадиол подавляет секрецию ЛГ в гораздо меньших дозах, нежели тестостерон или ДГТ. Однако поскольку экзогенный ДГТ все же обладает таким действием, последний процесс, очевидно все же не является необходимым для проявления ингибирующего эффекта андрогенов на секрецию ЛГ. Более того, сам характер изменения импульсной секреции ЛГ под действием эстрадиола с одной стороны и тестостерона и ДГТ с другой различен, что может указывать на разницу в механизме действия этих стероидов.

Что касается ФСГ, то большие дозы андрогенов способны ингибировать секрецию и этого гипофизарного гормона, хотя физиологические концентрации тестостерона и ДГТ таким эффектом не обладают. В то же время эстрогены тормозят секрецию ФСГ даже более интенсивно, чем ЛГ. В настоящее время установлено, что клетки семявыносящего протока продуцируют полипептид с молекулярной массой 15 000—

30 000 Да, который специфически ингибирует секрецию ФСГ и меняет чувствительность ФСГ-секретирующих клеток гипофиза к люлиберину. Этот полипептид, источником которого служат, вероятно, клетки Сертоли, получил название ингибин.

Обратная связь между тестикулами и центрами регуляции их функции замыкается и на уровне гипоталамуса. В ткани гипоталамуса найдены рецепторы тестостерона, ДГТ и эстрадиола, связывающие эти стероиды с высоким сродством. В гипоталамусе присутствуют и ферменты (5 α -редуктаза и ароматазы) превращения тестостерона в ДГТ и эстрадиол. Имеются также данные о существовании короткой петли обратной связи между гонадотропинами и гипоталамическими центрами, вырабатывающими люлиберин. Не исключена и ультракороткая обратная связь в пределах самого гипоталамуса, в соответствии с которой люлиберин тормозит свою собственную секрецию. Все эти петли обратной связи могут включать активацию пептидаз, инактивирующих люлиберин.

Половые стероиды и гонадотропины необходимы для нормального сперматогенеза. Тестостерон запускает этот процесс, действуя на сперматогонию и стимулируя затем мейотическое деление первичных сперматоцитов, в результате чего образуются вторичные сперматоциты и иные сперматиды. Созревание сперматид в сперматозоиды осуществляется под контролем ФСГ. Пока неизвестно, необходим ли последний для поддержания уже начавшегося сперматогенеза. У взрослого человека с гипофизарной недостаточностью (гипофизэктомия) после возобновления под влиянием заместительной терапии ЛГ и ФСГ продукции спермы эта продукция поддерживается инъекциями только ЛГ (в форме хорионического гонадотропина). Это происходит, несмотря на практически полное отсутствие ФСГ в сыворотке. Такие данные позволяют считать, что он не является главным регулятором сперматогенеза. Один из эффектов этого гормона заключается в индукции синтеза белка, специфически связывающего тестостерон и ДГТ, и способного, хотя и с меньшим сродством, взаимодействовать с эстрогенами. Этот андрогенсвязывающий белок

продуцируется клетками Сертоли. Эксперименты на животных позволяют рассматривать его в качестве средства создания высокой местной концентрации тестостерона, необходимой для нормального протекания сперматогенеза. Свойства андрогенсвязывающего белка из тестикул человека аналогичны таковым ГСПГ, присутствующего в сыворотке крови. Основная роль ЛГ в регуляции сперматогенеза сводится к стимуляции стероидогенеза в клетках Лейдига. Секретируемый ими тестостерон наряду с ФСГ обеспечивает продукцию андрогенсвязывающего белка клетками Сертоли. Кроме того, как уже отмечалось, тестостерон непосредственно влияет на сперматиды, и это его действие облегчается в присутствии этого белка.

Функциональное состояние семенников плода регулируется иными механизмами. Основную роль в развитии клеток Лейдига на эмбриональной стадии играют не гипофизарные гонадотропины плода, а хорионический гонадотропин, продуцируемый плацентой. Выделяемый семенниками тестостерон в этот период имеет важное значение для определения соматического пола. После родов стимуляция семенников плацентарным гормоном прекращается, и уровень тестостерона в крови новорожденного резко падает. Однако после рождения у мальчиков происходит быстрое возрастание секреции гипофизарных ЛГ и ФСГ, и уже на 2-й неделе жизни отмечается увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови. К 1-му месяцу постнатальной жизни оно достигает максимума (54–460 нг%). К 6-месячному возрасту уровень гонадотропинов постепенно снижается и вплоть до пубертата остается столь же низким, что и у девочек. Содержание тестостерона также падает, и его уровень в препубертатный период составляет примерно 5 нг%. Это время общая активность гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы весьма низка, и секреция гонадотропинов подавляется очень низкими дозами экзогенных эстрогенов, чего не наблюдается у взрослых мужчин. Реакция тестикул на экзогенный хорионический гонадотропин сохраняется. Морфологические изменения в тестикулах возникают примерно в шестилетнем возрасте. Клетки, выстилающие стенки

семявыносящих канальцев, дифференцируются, и появляются просветы канальцев. Эти изменения сопровождаются небольшим повышением уровня ФСГ и ЛГ в крови. Содержание тестостерона остается низким. Между 6 и 10 годами дифференцировка клеток продолжается, возрастает диаметр канальцев. В результате размеры тестикул несколько увеличиваются, что служит первым видимым признаком надвигающегося пубертата. Если секреция половых стероидов в препубертатный период не меняется, то корковый слой надпочечников в это время продуцирует повышенные количества андрогенов (*adrenarche*), которые могут участвовать в механизме индукции пубертата. Последний характеризуется резкими изменениями соматических и половых процессов: ускоряется рост тела и созревание скелета, проявляются вторичные половые признаки. Мальчик превращается в мужчину с соответствующей перестройкой функции и ее регуляции.

В течение пубертатного периода различают 5 стадий:

- 1) препубертат, продольный диаметр тестикул не достигает 2,4 см;
- 2) раннее увеличение размеров тестикул (до 3,2 см по максимальному диаметру), иногда редкое оволосение в основании полового члена;
- 3) продольный диаметр тестикул превышает 3,3 см, явное оволосение лобка, начало увеличения размеров полового члена, возможны оволосение подмышечной области и гинекомастия;
- 4) полное оволосение лобка, умеренное оволосение подмышечной области;
- 5) полное развитие вторичных половых признаков.

После начала увеличения размеров тестикул пубертатные сдвиги продолжают в течение 3–4 лет. На их характер влияют генетические и социальные факторы, а также различные заболевания и лекарственные препараты. Как правило, пубертатные изменения (стадии 2) не возникают до 10-летнего возраста. Имеется корреляция с костным возрастом, который к началу пубертата составляет примерно 11,5 лет.

Пубертатный период связан с изменениями чувствительности ЦНС и гипоталамуса к андрогенам. Уже отмечалось, что в препубертатном возрасте ЦНС обладает очень высокой чувствительностью к ингибирующим эффектам половых стероидов. Пубертат возникает в период некоторого повышения порога чувствительности к действию андрогенов по механизму отрицательной обратной связи. В результате возрастают гипоталамическая продукция люлиберина, гипофизарная секреция гонадотропинов, синтез стероидов в тестикулах, и все это приводит к созреванию семявыносящих канальцев. Одновременно со снижением чувствительности гипофиза и гипоталамуса к андрогенам возрастает реакция гонадотрофов гипофиза на гипоталамический люлиберин. Такое возрастание относится главным образом к секреции ЛГ, а не ФСГ. Уровень последнего возрастает вдвое примерно к моменту появления лобкового оволосения. Поскольку ФСГ увеличивает число рецепторов к ЛГ, это обеспечивает реакцию тестостерона на повышение уровня ЛГ. С 10-летнего возраста происходит дальнейшее увеличение секреции ФСГ, что сопровождается быстрым нарастанием количества и дифференцировкой эпителиальных клеток канальцев. Уровень ЛГ увеличивается несколько медленнее до 12 лет, а затем происходит быстрое его нарастание, и в тестикулах появляются зрелые клетки Лейдига. Продолжается созревание канальцев с развитием активного сперматогенеза. Характерная для взрослых мужчин концентрация ФСГ в сыворотке крови устанавливается к 15, а ЛГ — к 17 годам.

Заметное увеличение уровня тестостерона в сыворотке регистрируется у мальчиков примерно с 10-летнего возраста. Пик концентрации этого гормона приходится на 16 лет. Происходящее в ходе пубертата снижение содержания ГСПГ в свою очередь способствует повышению уровня свободного тестостерона в сыворотке. Таким образом, изменение скорости роста гениталей имеет место еще в период низкого уровня этого гормона; на фоне несколько повышенной его концентрации меняется голос и происходит оволосение подмышечных впадин, оволосение

лица отмечается уже при достаточно высоком («взрослом») его уровне. Увеличение размеров предстательной железы связано с появлением ночных поллюций. Одновременно возникает либидо. В середине пубертатного периода, помимо постепенного увеличения содержания ЛГ в сыворотке и возрастания чувствительности гипофиза к люлиберину, регистрируются характерные повышения секреции ЛГ, связанные с ночным сном. Это происходит на фоне соответствующего возрастания уровня тестостерона в ночные часы и импульсной его секреции.

Известно, что во время пубертата имеют место многочисленные и разнообразные превращения метаболизма, морфогенеза и физиологических функций, обусловленные синергическим влиянием половых стероидов и других гормонов (СТГ, тироксина и др.).

По его окончании и до 40–50 лет сперматогенная и стероидогенная функция тестикул поддерживается примерно на одном и том же уровне. Об этом свидетельствуют постоянная скорость продукции тестостерона и импульсная секреция ЛГ. Однако в этот период постепенно нарастают сосудистые изменения в тестикулах, приводящие к фокальной атрофии семявыносящих канальцев. Примерно с 50-летнего возраста функция мужских гонад начинает медленно угасать. Возрастает количество дегенеративных изменений в канальцах, число герментативных клеток в них уменьшается, но многие канальцы продолжают осуществлять активный сперматогенез. Тестикулы могут быть уменьшены и становятся мягче, число зрелых клеток Лейдига увеличено. У мужчин старше 40 лет значительно повышаются уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке, тогда как скорость продукции тестостерона и содержание его свободной формы уменьшаются. Однако общий уровень тестостерона сохраняется еще в течение ряда десятилетий поскольку возрастает связывающая емкость ГСПГ и замедляется метаболический клиренс гормона. Этому способствует ускоренное превращение тестостерона в эстрогены, общее содержание которых в сыворотке повышается, хотя уровень свободного эстрадиола также снижается. В ткани тестикул и оттекающей от

них крови уменьшается количество всех промежуточных продуктов биосинтеза тестостерона начиная с прегненолона. Поскольку в пожилом и старческом возрасте количество холестерина не может лимитировать стероидогенез, полагают, что нарушаются митохондриальные процессы превращения первого в прегненолон. Следует отметить также, что в пожилом возрасте уровень ЛГ в плазме хотя и повышен, но, видимо, этот рост неадекватен снижению содержания тестостерона, что может указывать на изменения в гипоталамических или гипофизарных центрах регуляции функций гонад. Весьма медленное снижение тестикулярных функций с возрастом оставляет открытым вопрос о роли эндокринных изменений в качестве причин мужского климакса.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
- Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Медицина. — 2002. — С. 232.
- Кадышев Б.А. и др. Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика и лечение. — Тверь: Триада, 2007. — 368 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Старкова Н.Т. и др. Руководство по клинической эндокринологии. — 3-е изд. — СПб.: Питер, 2002. — 576 с.
- Устинкина Т.И. Эндокринология мужской половой системы. — СПб.: ЭЛБИ, 2007. — С. 160.
- Устинкина Т.И., Шустов С.Б. Современные представления о нарушениях половой дифференцировки // Пробл. эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — № 1. — С. 57–63.
- Babichev V.N. Neuroendocrinology of sex // Sov. Sci. Rev. F. Physiology Gen. Biol. — 1992. — Vol. 5. — P. 39–90.
- Babichev V.N. Neuroendocrinology of Horvjt-Transmitter interaction / Ed. H. Parves. — Utrecht, Netherlands, 1985. — P. 290–305.

8.2.2. Общая характеристика гипогонадизма у мужчин (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

Гипогонадизм — патологическое состояние, обусловленное снижением внутрисекреторной и репродуктивной функции яичек и характери-

зующееся недоразвитием половых признаков и обычно бесплодием.

Гипогонадизм может быть первичным и вторичным. Первичный гипогонадизм — синдром, обусловленный непосредственным воздействием патологического процесса на половые железы. Первичный гипогонадизм может быть врожденным и приобретенным. К причинам врожденных нарушений функций яичек относятся дисгенезия семенных канальцев (синдром Клайнфелтера), дисгенезия или аплазия яичек, аплазия зародышевой ткани. Приобретенные нарушения функции яичек возникают вследствие их травмы, хирургической кастрации, туберкулеза, осложнений после орхита на почве острых инфекций (эпидемический паротит и др.), сифилиса, гонореи, действия ионизирующей радиации и т.д. Сертоли-клеточный синдром может развиваться после облучения яичек с лечебной целью, после химиотерапевтического лечения опухолей, при тяжелых заболеваниях нервной системы (рассеянный склероз).

Вторичный гипогонадизм — синдром, возникающий главным образом вследствие гипоталамо-гипофизарной недостаточности, приводящей к уменьшению продукции гонадотропных гормонов с последующим понижением функции яичек. Вторичный гипогонадизм может быть также врожденным и приобретенным. Вторичный врожденный гипогонадизм возникает при синдромах Каллманна, Паскуалини, Мэддока, Прадера—Вилли и др. Причинами вторичного приобретенного гипогонадизма могут быть травматические или хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области, опухоли последней, синдром «пустого» турецкого седла. У детей причиной вторичного врожденного гипогонадизма может быть краниофарингиома, разрушающая ткань гипоталамуса и гипофиза, вследствие чего нарушается секреция гонадотропных гормонов. Он может возникнуть при синдроме Кушинга, гипофизарном нанизме, акромегалии, гипотиреозе, тиреотоксикозе, синдроме гиперпролактинемии, сахарном диабете и других тяжелых соматических заболеваниях (нервная анорексия, почечная недостаточность, цирроз печени).

Гипогонадизм может быть гипер-, гипо- и нормогонадотропным. Первый вариант наблюдается при первичном гипогонадизме, а гипогонадотропный — при вторичном. Нормогонадотропный гипогонадизм встречается реже. Он характеризуется низкой продукцией андрогенов при нормальном уровне гонадотропных гормонов вследствие скрытой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы.

Выделяют эмбриональные, допубертатные и постпубертатные формы гипогонадизма. На ранних стадиях половой дифференцировки (9–14-й неделя беременности) вследствие гипоандрогемии происходит интерсексуальное развитие (мужской псевдогермафродитизм). На более поздних стадиях внутриутробного периода жизни дефицит тестостерона может привести к развитию дистопии яичек и резкому недоразвитию полового члена. Допубертатные формы гипогонадизма характеризуются слабой выраженностью или отсутствием вторичных половых признаков и формирующимся евнухоидным синдромом. При постпубертатных формах гипогонадизма у нормально сформированных (половозрелых) пациентов происходит исчезновение вторичных половых признаков, что проявляется в гипоплазии яичек, эректильной дисфункции, уменьшением оволосения лица и тела и т.д.

Классификация гипогонадизма у мужчин (Г.И. Козлов в модификации И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева)

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

И. Первичный врожденный гипогонадизм

- Анорхизм.
- Генетические аномалии:
 - синдром Клайнфелтера (47,XXY) и сходные с ним синдромы;
 - синдром Тернера у мужчин и синдром Нуан;
 - синдром XX-male у мужчин (46,XX);
 - синдром Рейфенштейна;
 - синдром XYY.

- Сертоли-клеточный синдром.

II. Приобретенный гипогонадизм

- Инфекционно-воспалительные заболевания яичек.

- Опухоли яичек.
- Травмы яичек.
- Воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

И. Вторичный врожденный гипогонадизм

- Синдром Каллмана.
 - Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»).
 - Синдром Мэддока.
 - Синдром Прадера—Вилли.
 - Краниофарингиома.
- #### *II. Вторичный приобретенный гипогонадизм*
- Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области).
 - Гиперпролактинемический гипогонадизм.
 - Гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, гипофизарный нанизм, акромегалия).
 - Гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия).

8.2.3. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

АНОРХИЗМ (анорхия, внутриутробный анорхизм) — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием яичек у мальчиков при нормальном генотипе и фенотипе.

Эпидемиология. Анорхизм встречается редко (1 случай на 20 тыс. детей). Односторонний анорхизм возникает в 4 раза чаще, чем двусторонний.

Этиология. Причиной одностороннего или двустороннего анорхизма могут быть сосудистые и генетические нарушения, внутриматочные инфекции, травмы и тератогенные факторы. Наиболее вероятной причиной анорхизма считают внутриматочный перекрут яичек. На

8-й неделе беременности яички, развивающиеся из недифференцированных гонад, начинают секретировать антимюллеров гормон (АМГ) и лишь позднее тестостерон. Если ткань яичек исчезает до начала продукции тестостерона, мюллеровы протоки регрессируют, но андрогензависимой дифференцировки вольфовых протоков, как и маскулинизации урогенитального синуса и наружных гениталий не происходит. Если же яички исчезают уже после того как продуцировали тестостерон, андрогензависимые органы-мишени мочеполового тракта приобретают мужской фенотип. Полагают, что причиной двустороннего анорхизма могут быть и наследственные факторы (семейный характер заболевания).

Патологическая анатомия. При двусторонней врожденной анорхии в мошонке, по ходу паховых каналов, в брюшной полости яички не обнаруживаются. Половой член маленький, кавернозные тела отсутствуют. Мошонка маленькая, иногда отсутствует («гладкая поверхность»). Предстательная железа маленькая, едва прощупывается.

Клиническая картина. Характерные особенности врожденного анорхизма обнаруживаются обычно в возрасте 16–18 лет. Признаки пубертатного периода у этих пациентов отсутствуют — половой член маленький, мошонка также маленькая, иногда отсутствует, вторичные половые признаки не развиваются. Пропорции тела евнухоидные. Часто возникает ожирение. Распределение жира по женскому типу (область живота, таза и лобка). Иногда возникает гинекомастия, обусловленная отложением жира в грудных железах (ложная гинекомастия). Кожа мягкая (бархатная), иногда сухая, рано сморщивается. Голос высокий вследствие недоразвития гортани. Если при двустороннем врожденном анорхизме яички продуцировали во внутриутробном периоде АМГ, а не тестостерон, формируется псевдогермафродитизм с женским фенотипом наружных гениталий.

Лабораторные данные. В крови высокий уровень гонадотропных гормонов и низкий — тестостерона. При исследовании хромосомного комплекса выявляют кариотип 46,XY. Половой хроматин отрицательный. При подозрении на

односторонний анорхизм проводят УЗИ, КТ или МРТ.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз проводят с крипторхизмом. В отличие от крипторхизма при монорхизме отмечают аплазию (полное отсутствие в организме) одного яичка, а при анорхизме — аплазию обоих половых желез.

Лечение. При монорхизме лечение не проводится. При анорхизме лечение проводят в зависимости от клинической картины, психосексуальной ориентации и реакции больного на лечение гормональными препаратами (андрогены или эстрогены). При мужском фенотипе и адекватной реакции на андрогены мальчикам во время ожидаемого полового развития назначают андрогены (сустанон, андриол). Иногда по косметическим соображениям в мошонку помещают протезы яичек. При женском фенотипе и низкой чувствительности к андрогенам назначают эстрогены. При избрании пациентом женского гражданского пола проводят феминизирующую реконструкцию гениталий с последующей постоянной заместительной терапией эстрогенами.

Прогноз. При анорхизме лечение в отношении бесплодия безуспешно.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛТЕРА. Синдром Клайнфелтера — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом, характерным симптомом которого является нарушение сперматогенеза; является наиболее частой формой мужского гипогонадизма.

Исторические данные. Впервые синдром описан Г. Клайнфелтером, Е. Рейфенштейном и Ф. Олбрайтом в 1942 г.

Эпидемиология. Частота заболевания среди лиц с мужским фенотипом составляет 1:500, 1:1000 новорожденных, среди мужчин, страдающих бесплодием, 1:9, а среди олигофренов — 1:95.

Этиология. Причина заболевания неизвестна. Предполагают, что имеет место нерасхождение материнских X-хромосом.

Патогенез. Заболевание обусловлено хромосомной аномалией. У больных чаще всего есть одна лишняя X-хромосома, реже — несколько X-хромосом (кариотип 47,XXY; 48,XXXY;

49,XXXXY). В ряде случаев выявляется полисомия по Y-хромосоме при моносомии по X-хромосоме, а также полисомия по X- и Y-хромосомам (Г.Г. Мирзаянц). У больных с мозаицизмом половые хромосомы могут быть разными в различных тканях. В связи с этим заболевание может выявляться и при отрицательном половом хроматине. Наиболее часто мозаицизм представлен 46,XY/47,XXY. В эмбриональный период формирование яичек и мужских половых органов происходит нормально, что обусловлено наличием в кариотипе Y-хромосомы. Однако в пубертатном периоде возникают дегенеративные изменения яичка с нарушением его нормального развития и функции. Недостаточная секреция яичками тестостерона ведет к резкому повышению уровня гонадотропных гормонов, формированию евнухоидных пропорций тела, слабому развитию вторичных половых признаков и т.д.

Патологическая анатомия. Яички резко уменьшены в размерах, иногда они составляют 10% от объема яичек здоровых мужчин, на ощупь плотные. Гистологические изменения специфичны и сводятся к атрофическим перерождениям канальцевого аппарата. Семенные канальцы мелкие с незрелыми клетками Сертоли (вплоть до их отсутствия), без половых клеток. Однако могут выявляться канальцы с нормальным сперматогенезом. Отмечается утолщение и склерозирование базальной мембраны с постепенной облитерацией полости, а также гиперплазия клеток Лейдига, которая носит относительный характер из-за небольших размеров гонад. В конечной фазе заболевания яички дегенерируют и гиалинизируются. Гистологическое строение яичек до пубертатного периода нормальное.

Клиническая картина. Больные предъявляют жалобы на недоразвитие половых органов, увеличение грудных желез, отсутствие роста волос на лице, бесплодие и др. Заболевание может проявляться как в пубертатный, так и постпубертатный период. При классической форме синдрома Клайнфелтера больные высокого роста, пропорции тела евнухоидные: непропорционально удлиненные по сравнению с туловищем конечности, отложение жира

по женскому типу, широкий таз, узкие плечи, характерна истинная гинекомастия. Вторичные половые признаки выражены слабо: скудное оволосение на лице, в подмышечных областях, на лобке — по женскому типу. Половой член нормального размера или слегка уменьшен. Мошонка сформирована правильно. Яички часто маленькие, плотные. Объем яичек редко превышает 4 мл (в норме у взрослых мужчин 12 мл). Иногда крипторхизм. Предстательная железа чаще в пределах нормы, реже несколько гипоплазирована. Либи́до нередко сохранено, однако вследствие азооспермии большие бесплодны. Интеллект часто снижен. Умственная отсталость нарастает с увеличением числа X-хромосом. При кариотипе 48,XXXУ и 49,XXXXУ обычно бывает тяжелая умственная отсталость.

Лабораторные данные. Отмечается азооспермия. В крови повышено содержание гонадотропных гормонов. В конце пубертатного периода уровень тестостерона в крови обычно нормален, а эстрадиола повышен. С возрастом секреция тестостерона и эстрадиола падает.

Диагностические пробы. В целях определения генетического пола проводят исследования полового хроматина и хромосомного комплекса. Половой хроматин при этом синдроме обычно положителен. При исследовании хромосомного комплекса чаще всего выявляется кариотип 47,XXУ, реже кариотип 48,XXXУ, 48,XXУУ. Однако при заболевании, обусловленном полисомией по Y-хромосоме, кариотип может быть 47,XYУ, 48,XYУУ при отрицательном половом хроматине. В случае мозаицизма половой хроматин может быть отрицательным или положительным.

Лучевая диагностика. Нередко бывает гиперпневматизация пазухи основной кости, задержка созревания костей скелета без нарушения структуры кости.

Диагноз и дифференциальный диагноз. До пубертатного периода установить диагноз синдрома Клайнфелтера затруднительно. При диагностике заболевания в пубертатный или в постпубертатный период обращают на себя внимание гинекомастия, отставание развития мужских вторичных половых признаков, азоо-

спермия. Однако решающее значение при постановке диагноза имеют данные исследования полового хроматина и кариотипа.

Синдром Клайнфелтера дифференцируют от других форм гипогонадизма. В отличие от синдрома Клайнфелтера, при приобретенном гипогонадизме отмечается кариотип 46,XY, отсутствие полового хроматина. В ряде случаев гинекомастию при синдроме Клайнфелтера дифференцируют от пубертатной гинекомастии. При последней в отличие от гинекомастии при синдроме Клайнфелтера отмечаются нормальное физическое и половое развитие, кариотип 46,XY, отсутствие полового хроматина.

Лечение. Лечение препаратами мужских половых гормонов проводят лишь при выраженной андрогенной недостаточности, сопровождающейся импотенцией. Вследствие снижения тканевой чувствительности к андрогенам их применяют в достаточных дозах. Назначают омнадрен-250, сустанон-250, андриол. При лечении андрогенами необходимо поддерживать уровень тестостерона в крови на верхней границе нормы. Иногда, во избежание остеопороза, мышечной слабости, снижения половой функции, лечение начинают сразу же после установления диагноза. Учитывая большой риск развития при синдроме Клайнфелтера рака грудной железы, при наличии гинекомастии проводят мастэктомию.

Прогноз. В отношении полного выздоровления прогноз неблагоприятный. Больные остаются бесплодными. Для поддержания андрогенизации организма проводится пожизненная заместительная терапия андрогенами. При регулярной длительной заместительной терапии увеличивается мышечная сила, улучшается общее самочувствие, повышается половое влечение. Трудоспособность зависит от степени умственной отсталости.

СИНДРОМ ТЕРНЕРА У МУЖЧИН И СИНДРОМ НУНАН. Синдром Тернера — заболевание, характеризующееся мужским фенотипом, соматическими нарушениями, свойственными синдрому Шершевского—Тернера у женщин, и кариотипом 46,XY/45,X0.

Синдром Нунан — заболевание, характеризующееся сочетанием клинических симптомов

синдрома Тернера с мужским фенотипом и генотипом.

Исторические данные. Синдром с тернеровским фенотипом и нормальным кариотипом описан И.А. Нунан в 1963 г.

Эпидемиология. Заболевания встречаются редко.

Этиология и патогенез. Причина заболевания неизвестна. Патогенез синдрома Тернера у мужчин в основном обусловлен переносом части генетического материала с отцовской Y-хромосомы на другие хромосомы, в результате чего формируется мужской фенотип.

Патологическая анатомия. У больных с синдромами Тернера и Нунан в тестикулах уменьшены размеры семявыносящих канальцев, иногда с признаками склероза. Уменьшены или отсутствуют половые клетки, а клетки Лейдига гиперплазированы.

Клиническая картина. Характерным для синдромов Тернера и Нунан является низкий рост, крыловидные складки в области шеи и вальгусная деформация локтевых суставов. Могут наблюдаться и другие соматические дефекты; пороки развития сердца, его расположение в правой половине грудной клетки. Часто имеется крипторхизм.

У части больных гонады нормальных размеров с сохраненной андрогенной и репродуктивной функцией, но у большинства из них тестикулы уменьшены в размерах и отмечаются легкие или средней тяжести симптомы гипогонадизма.

Лабораторные данные. В крови уровень тестостерона обычно снижен или находится на нижней границе нормы, а уровень гонадотропинов повышен. Кариотип при синдроме Тернера у мужчин 45,X0 или мозаицизм 46,XY/45,X0, а при синдроме Нунан — 46,XY.

Лечение. При наличии гипогонадизма проводится заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона. При низком росте, если зоны роста открыты, назначают препараты гормона роста или отечественный препарат ростан. Дефекты опущения яичек необходимо корригировать в раннем возрасте.

Прогноз. Больные с этими синдромами бесплодны. Применение препаратов, стимули-

рующих рост, приводит к увеличению его до 10–12 см.

СИНДРОМ XX У МУЖЧИН (XX-извращенный пол). Синдром XX у мужчин — заболевание, характеризующееся мужским фенотипом и женским генотипом.

Эпидемиология. Синдром встречается редко (1 случай на 9000 фенотипических мужчин).

Этиология и патогенез точно не установлены. Считают, что одной из причин возникновения синдрома могут быть структурные изменения хромосом. Во время отцовского мейоза происходит перемещение генетического материала, контролирующего развитие яичек с Y-хромосомы на X-хромосому. В связи с этим обе X-хромосомы несут генетическую информацию, которая присуща Y-хромосоме. Другие гены, необходимые для сперматогенеза, при транслокации теряются.

Патологическая анатомия. Морфологические и гистологические изменения яичек такие же, как при синдроме Клайнфелтера.

Клиническая картина. Обычно больные низкорослые с нормальными пропорциями тела. В остальном клиническая картина примерно такая же, как и при синдроме Клайнфелтера. Интеллект обычно сохранен.

Лабораторные данные. В крови уровни ЛГ и ФСГ повышены, а тестостерона нормальный или понижен. Кариотип 46,XX.

Лечение. Заместительную терапию препаратами тестостерона проводят только при выраженных клинических симптомах недостаточности андрогенов.

Прогноз. Лечение бесплодия бесперспективно.

СИНДРОМ ХУУ. Синдром ХУУ — заболевание, проявляющееся симптомами нерезко выраженного гипогонадизма.

Эпидемиология. Заболевание встречается редко — в 0,1–0,2% случаев в популяции.

Патологическая анатомия. Нередко выявляют изменения эпителия семенных канальцев.

Клиническая картина. Больные отличаются высоким ростом и часто значительной мышечной силой. Яички гипоплазированы. Половой член нормальной величины. Оволосение скуд-

ное. Фертильность нередко сохранена. Дети, рожденные от таких больных, имеют нормальный кариотип. Интеллект при этом заболевании сохранен. Нередко наблюдается повышенная агрессивность, преступные наклонности, однако у большинства таких мужчин поведение нормальное. Дети с кариотипом 47,XYU отличаются вспыльчивостью, импульсивностью, некритическим отношением к себе, плохо уживаются с окружающими.

Лабораторные данные: в крови уровень тестостерона в норме или повышен; при исследовании хромосомного комплекса выявляют кариотип XYU.

Лечение. Лечение проводится при бесплодии. Оно такое же, как и при бесплодии идиопатическом.

СИНДРОМ ДЕЛЬ КАСТИЛЬО (сертоли-клеточный синдром). Синдром Дель Кастильо — заболевание, характеризующееся первичной зародышевой аплазией яичек.

Исторические данные. Синдром описан аргентинским эндокринологом Е.Б. Дель Кастильо в 1947 г.

Этиология и патогенез. Причина заболевания неизвестна. Роль генетического фактора в развитии этого синдрома дискутабельна. Некоторые авторы связывают развитие синдрома с врожденным отсутствием зародышевого эпителия в яичках. Считают, что повреждающий фактор избирательно действует только на зародышевые элементы яичек, вследствие чего происходит атрофия семенного эпителия.

Патологическая анатомия. При гистологическом исследовании яичек находят нормальные семенные канальцы. Стенки канальцев состоят только из клеток Сертоли с вакуолями. В интерстициальной ткани выявляются скопления клеток Лейдига.

Клиническая картина. Жалобы на бесплодие. Физическое и половое развитие нормальное. Вторичные половые признаки без отклонения от нормы. Иногда отмечают некоторое уменьшение размеров яичек.

Лабораторные данные. В крови уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в пределах нормы. При исследовании хромосомного комплекса определяют кариотип 46,XY. При

исследовании эякулята выявляют азооспермию. Решающую роль при постановке диагноза играет пункционная биопсия яичек. В пунктате отсутствует зародышевый эпителий, полное отсутствие сперматогенеза.

Лечение. Необходимости в проведении гормональной терапии нет.

Прогноз. В отношении фертильности прогноз неблагоприятный.

СИНДРОМ ДИСТЕНЕЗИИ ТЕСТИКУЛОВ — заболевание, характеризующееся нарушением развития и функционирования яичек в эмбриональном периоде, обусловленное хромосомными, генными или эмбриотоксическими факторами.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания являются хромосомные, генные или эмбриотоксические факторы, в результате которых происходит нарушение развития и функционирования тестикулов в эмбриональном периоде. При этом парамезонефрические — мюллеровы — производные мужской особи сохраняются. Считают, что их сохранность происходит вследствие нарушения антипарамезонефрической активности эмбрионального яичка или нарушения чувствительности парамезонефрических структур к АМГ.

Патологическая анатомия. Яички округлой или несколько вытянутой формы, дряблые с гладкой поверхностью. Чаще яичко имеется только с одной стороны, а с другой — гонадальный тяж. Реже у больных имеются оба яичка. В ряде случаев выявляют только одно яичко при отсутствии с другой стороны яичка и придатка. Яички незрелые со слабо выраженной белочной оболочкой без соединения с придатком. Чаще яички расположены в брюшной полости (на месте яичников) или по ходу паховых каналов. Количество клеток Лейдига в них может быть даже увеличено. Зародышевый аппарат не достигает достаточной зрелости.

Клиническая картина. Наружные гениталии могут приближаться к мужским или к женским. Половой член недоразвит. Уретра открывается или в несформированное преддверие влагалища или в урогенитальный синус. Мошонка расщеплена и представляет собой подобие больших половых губ.

По клиническому течению выделяют три типа дисгенезии яичек — андроидный, евнухоидный, и «тернероидный». При андроидном типе дисгенезии яичек строение тела, наружных половых органов и оволосение приближаются к мужскому. В пубертатном периоде происходит усиление андрогенной активности.

При евнухоидном типе пропорции тела евнухоидные. Половое оволосение по женскому типу. Строение наружных гениталий приближается к женскому. В пубертатный период симптомов вирилизации нет. Этот тип дисгенезии яичек обусловлен недостаточной активностью яичек в период эмбрионального развития и в пубертатный период.

«Тернероидный» тип характеризуется низкорослостью, рядом соматических симптомов синдрома Шерешевского—Тернера.

Лечение. Зависит от выбора пола и особенностей спонтанного развития.

8.2.4. Крипторхизм (О.Ю. Латышев)

Крипторхизм (*kryptos* — скрытый, *orchis* — яичко) — аномалия положения яичка вследствие нарушения его миграции во внутриутробном периоде из брюшной полости в мошонку.

Исторические данные. Заболевание известно давно, но впервые научное описание крипторхизма сделано исследователем J. Hunter в 1786 г. Первую попытку оперативного лечения предпринял в 1820 г. врач Rosenmerkal. В 1877 г. хирургом Annadale впервые проведено успешное оперативное лечение. Важной вехой в истории изучения заболевания является разработка двухэтапной модели опускания гонад и открытие инсулиноподобного ростового фактора 3-го типа.

Эпидемиология. Распространенность крипторхизма среди доношенных новорожденных составляет 4–9%. Еще чаще (30%) заболевание встречается у недоношенных мальчиков, так как опускание яичек завершается непосредственно перед рождением ребенка. В течение первых 12 нед. жизни у части детей происходит спонтанное опускание яичек, и к году заболеваемость крипторхизмом снижается до 1%. В последние годы в некоторых странах отмечен рост

заболеваемости крипторхизмом, что связывают с ухудшением экологической ситуации. Например, в Англии частота заболевания выросла более чем в 2 раза с 1,4 до 2,9% за период с 1950 по 1970 г.

Распространенность приобретенного крипторхизма составляет около 2,2% среди мальчиков 6–13 лет.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез заболевания окончательно не установлены.

К факторам риска относятся: низкая масса тела (< 2,5 кг) при рождении, низкая масса тела по отношению к сроку гестации, преждевременные роды, гестоз, сахарный диабет и ожирение у матери, курение.

Установлена наследственная предрасположенность к развитию крипторхизма. Исследования показали, что 6,2% братьев и 1,5% отцов пациентов с крипторхизмом также страдают этим заболеванием. Показано, что 22,7% пациентов с крипторхизмом имеют родственников, страдающих этим заболеванием. Риск рождения мальчика с крипторхизмом в семье, где болеет брат, повышен в 6,9 раза, а в случае болезни отца — в 4,6 раза.

Крипторхизм принято рассматривать как мультифакториальное заболевание. Отсутствие единого представления о причинах и механизмах развития крипторхизма объясняется прежде всего недостаточно полными знаниями о процессе опускания яичек из брюшной полости в мошонку. Миграция яичек в мошонку — сложный многоэтапный процесс, регулируемый большим количеством генетических, анатомических и гормональных факторов. Воздействие различных патологических факторов на любом этапе опускания гонады может привести к задержке яичка на пути из места его первичного образования в мошонку.

В процессе опускания яичек выделяют два этапа: трансабдоминальный и пахово-мошоночный. Ключевую роль в миграции гонады играют две связки: краниальная (поддерживающая) связка и gubernaculum. Процесс опускания гонад находится под гормональным контролем. Основными регулирующими факторами являются: ИРФ-III, тестостерон, АМГ.

Трансабдоминальная фаза опускания яичек продолжается с 8-й по 15-ю неделю внутриутробного развития. На начальном этапе недифференцированные гонады фиксированы в области почек дорсальной и вентральной связками. Дорсальная связка в дальнейшем преобразуется в краниальную (поддерживающую) связку, а из вентральной связки формируется gubernaculum. Итоговая позиция яичек к концу трансабдоминального этапа зависит от взаимодействия соединительнотканых структур, направляющих движение яичек — краниальной (поддерживающей) связки и gubernaculum. Gubernaculum является основной анатомической структурой, участвующей в процессе опускания яичка. Сокращение gubernaculum и регрессия краниальной связки обеспечивают закрепление яичек в паховой области, в непосредственной близости от формирующегося пахового канала. Продолжающийся в это время рост абдоминальной полости позволяет отдалить яички от почек.

Второй — пахово-мошоночный этап миграции гонады — начинается на 25-й и заканчивается на 35-й неделе внутриутробного развития. На втором этапе происходит миграция яичек при участии gubernaculum через формирующийся паховый канал в мошонку.

Гормональная регуляция первого этапа миграции яичек осуществляется главным образом ИРФ-III, который секретируется клетками Лейдига и обеспечивает специфические изменения gubernaculum, позволяющие удерживать яички в паховой области. Регрессия краниальной (поддерживающей) связки происходит под действием тестостерона. Однако в целом первая фаза опускания яичек не зависит от андрогенов и может осуществляться в отсутствие тестостерона. АМГ и тестостерон усиливают действие ИРФ-III.

Пахово-мошоночная фаза, напротив, контролируется андрогенами. Андрогены влияют на миграцию яичка опосредованно через генитофеморальный нерв и его медиатор — кальцитонин ген-регулируемый пептид (*calcitonin gene-related peptide*).

Считают, что ведущей причиной развития крипторхизма является нарушение секреции

и/или действия андрогенов в период внутриутробного развития. Это подтверждается, во-первых, соотношением форм крипторхизма: внутрибрюшная локализация крипторхических яичек выявляется значительно реже по сравнению с расположением гонад в паховом канале. Преобладание паховых форм крипторхизма показывает, что чаще повреждается андрогензависимый этап опускания яичка. Во-вторых, крипторхизм часто встречается у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом. Также крипторхизм может формироваться при нарушении биосинтеза тестостерона. Однако окончательно причина и механизмы снижения уровня тестостерона не установлены.

Тестостерон является конечным продуктом функционирования системы гипоталамус–гипофиз–гонады. Нарушение продукции тестостерона при крипторхизме теоретически возможно при патологических изменениях на всех этапах гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Однако многочисленные исследования показывают, что гипоталамо-гипофизарная система при крипторхизме функционирует нормально. Вероятно, имеет место умеренное снижение функциональной активности клеток Лейдига в период внутриутробного развития, нарушающее процесс миграции гонады. Так, при исследовании в 3-месячном возрасте (период «мини-пубертата») показано, что уровень ИРФ-III и коэффициент ИРФ-III/ЛГ у мальчиков с крипторхизмом ниже, чем у здоровых детей. Концентрация ИРФ-III и индекс ИРФ-III/ЛГ отражают функциональное состояние клеток Лейдига. Следовательно, полученные данные указывают на снижение функциональной активности клеток Лейдига.

По-новому взглянуть на патогенетические механизмы крипторхизма позволяет гипотеза «тестикулярной дисгенезии». N.E. Skakkebaek и соавт. предложили объединить крипторхизм и такие состояния, как гипоспадия, тестикулярный рак, сниженный сперматогенез, в один синдром, получивший название «синдром тестикулярной дисгенезии». Объединение заболеваний в синдром основано на предполагаемом общем патогенетическом механизме развития этих состояний. Считается, что в основе этих

заболеваний лежит внутриутробное нарушение формирования тестикулярной ткани. В качестве причин развития синдрома тестикулярной дисгенезии рассматриваются сочетание генетических и внешнесредовых факторов. Предполагается, что воздействие факторов окружающей среды (дизрапторов), обладающих способностью изменять соотношение андрогенов и эстрогенов, у генетически предрасположенных пациентов приводит к развитию заболеваний, входящих в синдром тестикулярной дисгенезии. Установлено, что дизрапторы, обладающие свойствами эстрогенов, подавляют секрецию лютеинизирующего гормона гипофиза и соответственно снижают выработку тестостерона яичками. Кроме того, дизрапторы могут нарушать экспрессию гена рецептора андрогенов, снижать секрецию ИРФ-III и АМГ.

Открытие ведущей роли ИРФ-III в процессе миграции ячеек позволило выдвинуть предположение, что основной причиной крипторхизма является нарушение секреции или действие ИРФ-III. Однако дальнейшие исследования показали, что дефицит гормона или снижение чувствительности к нему служат причиной заболевания только в 5% случаев.

Патологическая анатомия. Гистологические находки прежде всего отражают нарушение сперматогенеза. В норме в возрасте 3–12 мес. происходит основной этап сперматогенеза — трансформация гоноцитов в *Ad*-сперматогонии. Нарушение этого процесса характеризуется увеличением количества гоноцитов и снижением *Ad*-сперматогоний в неопущенных яичках. В свою очередь, нарушение ранних этапов созревания половых клеток и накопление клеток-предшественников лежит в основе развития бесплодия и рака яичка. Определяется уменьшение количества, диаметра и общей протяженности семенных канальцев по сравнению со здоровым яичком. Начиная с 2-летнего возраста выявляется избыточное количество соединительной ткани в околоканальцевом пространстве. С высокой частотой выявляются патологические изменения придатка яичка. Также имеет место снижение количества клеток Лейдига.

Классификация. Классификация крипторхизма окончательно не разработана. Широкое

распространение получила классификация, предложенная С.Л. Горелик и Ю.Д. Мирлес (1968). Однако для определения тактики обследования и лечения наибольшее значение имеет такой критерий, как пальпируемость неопущенного яичка. Исходя из этого, выделяют форму заболевания с пальпируемыми и непальпируемыми яичками. В случае, когда крипторхическое яичко пальпаторно не определяется, имеет место либо его внутрибрюшное расположение, либо атрофия. Кроме того, клиническая картина, напоминающая двусторонний крипторхизм с непальпируемыми яичками, может наблюдаться у пациентов женского пола (кариотип 46,XX) с врожденной дисфункцией коры надпочечников и высокой степенью вирилизации наружных половых органов.

Если неопущенное яичко доступно пальпации, возможны следующие варианты заболевания: истинный крипторхизм, ложный крипторхизм (ретрактильное яичко) или эктопия. Под ложным крипторхизмом понимают состояние, при котором яичко изначально не располагается в мошонке, но может быть безболезненно опущено до дна мошонки и остается какое-то время в этом положении. Термин «эктопия яичка» обозначает состояние, при котором гонада в процессе опускания в мошонку вышла за пределы наружного пахового кольца, но затем отклонилась от нормального пути движения.

Для изучения этиологии и патогенеза заболевания необходимо иметь точное описание положения яичка. Предлагается выделять следующие варианты расположения крипторхического яичка: высокое/низкое внутрибрюшное, внутриканальное, супраскротальное, высокое мошоночное и эктопическое.

Ведущее значение имеет выделение двустороннего и одностороннего варианта заболевания.

В последнее время показано, что в части случаев у пациентов, яички которых с рождения находятся в мошонке, с возрастом происходит обратная миграция гонады из мошонки с формированием крипторхизма.

Выделяют врожденную и приобретенную формы крипторхизма. Позиция яичек определяется не только процессом опускания гонады, проходящим в период внутриутробного раз-

вития, но также и скоростью роста семенного канатика после рождения ребенка. Предполагается, что в основе приобретенного крипторхизма лежат недостаточные темпы удлинения семенного канатика по сравнению со скоростью линейного роста. Так, если у новорожденного ребенка длина семенного канатика составляет 4–5 см, то к 10-летнему возрасту его длина должна увеличиться практически в 2 раза и достигнуть 8–10 см. Также считается, что вторичному подъему изначально нормально расположенного яичка способствует не полное зарращение вагинального протока.

Клиническая картина. Основное клиническое проявление заболевания — отсутствие одного или обоих яичек в мошонке. В случае одностороннего варианта крипторхизма отмечается асимметричное строение мошонки, а при двухстороннем варианте возможно обнаружение гипоплазии мошонки. При осмотре внимание направлено на строение наружных половых органов. Сочетание крипторхизма с неправильным строением наружных половых органов рассценивается как нарушение формирования пола и требует углубленного обследования.

При обследовании обращают внимание на клинические признаки генетических заболеваний, составляющей которых может быть крипторхизм. В настоящее время известно более 250 таких наследственных синдромов. Интерес вызывают наиболее часто встречающиеся заболевания: синдром Клайнфелтера (1:500), синдром Нунан (1:1000–1:25 000), синдром Дауна (1:800–1:10 000) и 47,XYU-синдром (1:2000).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Крипторхизм диагностируется на основании данных, полученных при объективном обследовании ребенка. В диагностике заболевания играют роль анамнестические данные, результаты гормонального, генетического исследований, а также информация, полученная при использовании визуализирующих методик (УЗИ, КТ, эндоскопия).

Диагностика крипторхизма основана на отсутствии одного или обоих яичек в мошонке при осмотре ребенка. Характерным является асимметричное строение мошонки со смещением срединного шва или ее гипоплазия.

Несмотря на то что в основе крипторхизма лежат эндокринные механизмы, гормональное обследование на этапе диагностики проводится только у части пациентов. Гормональное обследование показано при одностороннем или двухстороннем крипторхизме в сочетании с неправильным строением половых органов (микропенис, гипоспадия), а также в случае двухстороннего крипторхизма с непальпируемыми гонадами. Данные случаи изначально необходимо рассматривать как нарушение половой дифференцировки и, следовательно, проводить комплекс диагностических мероприятий, включающий и анализ гормонального статуса, направленный на установление причины нарушения половой дифференцировки, выбор пола и последующей тактики ведения. Гормональные обследования включают определение уровня гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ), тестостерона, 17-ОНР, а также проведение стимуляционных проб с хорионическим гонадотропином и препаратами тестостерона.

Гормональное исследование применяется для подтверждения атрофии яичек при двухстороннем крипторхизме с непальпируемыми гонадами. Диагностический алгоритм включает определение уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, АМГ, ингибина В и проведение стимуляционной пробы с хорионическим гонадотропином. Высокие уровни гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ) в сочетании с низким базальным и стимулированным хорионическим гонадотропином уровнем тестостерона подтверждают отсутствие тестикулярной ткани. На отсутствие ткани яичка указывает также низкий уровень АМГ и ингибина В.

При двухстороннем крипторхизме с непальпируемыми гонадами необходимо исключать такую патологию, как ВГКН. Диагностическим маркером является высокий уровень 17-ОНР. Введенный с 2006 г., неонатальный скрининг определяет раннюю диагностику ВГКН.

Роль дополнительных методов обследования (УЗИ, МРТ) в диагностике заболевания продолжает обсуждаться. Основная цель применения дополнительных визуализирующих методов обследования — обнаружить непальпируемые яички.

Ультразвуковое исследование позволяет обнаружить не более 50% непальпируемых гонад. Показанием для проведения УЗИ может служить ожирение, не позволяющее пальпировать гонаду, расположенную в паховом канале. Еще одним поводом для УЗИ малого таза является сочетание крипторхизма с неправильным строением половых органов и двусторонний вариант крипторхизма с непальпируемыми гонадами. Как уже подчеркивалось, данное сочетание представляет один из вариантов нарушения формирования пола. УЗИ органов малого таза используется для верификации варианта нарушения формирования пола.

Показано, что МРТ с гадолинием обладает высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (100%) в определении непальпируемых гонад. МРТ может быть использована в том случае, когда невозможно провести лапароскопическое исследование, например, если у ребенка была полостная операция с образованием спаечного процесса.

Одним из значимых методов в диагностике и лечении крипторхизма является лапароскопическое исследование. В последнее время данный метод становится ведущим в случае крипторхизма с непальпируемыми гонадами.

Одним из информативных методов, позволяющих оценить состояние тестикулярной ткани, определить прогноз фертильности и риск развития неоплазии, является тестикулярная биопсия. В педиатрической практике биопсия яичка во время оперативного вмешательства практически не проводится.

Лечение. Основными целями лечения крипторхизма являются: улучшение фертильности, снижение риска развития рака яичка, ликвидация сопутствующей паховой грыжи, а также решение психологической проблемы «пустой мошонки». В настоящее время существует два подхода к лечению заболевания: оперативная коррекция порока и гормональная терапия.

Оперативное лечение рассматривается в качестве основного метода лечения крипторхизма. Результат оценивают по таким показателям, как положение и объем яичка. Результат лечения может считаться хорошим при расположении

яичка в мошонке и его нормальных размерах через год после оперативного вмешательства. Успех оперативного лечения зависит от возраста пациента, варианта заболевания (с пальпируемыми и непальпируемыми яичками) и оперативной методики. Неудовлетворительным считается такое оперативное лечение, в исходе которого развивается атрофия яичка или рецидив заболевания. По данным исследований, хороший результат при внутриканальном расположении яичка удается достигнуть более чем в 95% случаев, а при внутрибрюшной локализации яичка этот показатель достигает 85–90%. Исследования показывают, что оперативное лечение улучшает функции яичка. Так, у всех пациентов с двусторонним крипторхизмом, не получивших оперативного вмешательства, во взрослом возрасте формируется азооспермия. Пациенты с этим же вариантом крипторхизма, оперированные в детском возрасте, примерно в 30% случаев имеют нормальное количество сперматозоидов. К осложнениям оперативного лечения можно отнести образование гематомы, инфицирование, риск анестезии, атрофию гонады и повреждение сосудов.

Эффективность и безопасность гормонального метода лечения остается предметом дискуссии. Первым для лечения крипторхизма начали применять хорионический гонадотропин, позднее стали использовать аналог ГнРГ. Обоснованием использования гормональных препаратов служит предположение о дефекте гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы как основе нарушения опускания яичек. Хорионический гонадотропин прямо, а аналоги ГнРГ опосредованно через гипофиз увеличивают синтез тестостерона клетками Лейдига. Аналоги ГнРГ также посредством увеличения секреции ФСГ стимулируют работу клеток Сертоли.

Анализ 9 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, выполненных с 1975 по 1990 г., показал, что применение хорионического гонадотропина эффективно в 19% случаев. Положительный результат при использовании аналога ГнРГ достигается в 21% наблюдений и в случае применения плацебо — в 4%.

При исключении ретрактильных яичек эффективность терапии аналогов ГнРГ снижается до 12%. Кроме того, у части пациентов (24%), получавших лечение аналогами ГнРГ, наблюдались рецидивы заболевания.

В последнее время накапливаются данные о негативном влиянии хорионического гонадотропина на тестикулярную ткань. Хорионический гонадотропин вызывает апоптоз герминативных клеток и воспалительные изменения ткани яичка. У пациентов, которым проводилось лечение хорионическим гонадотропином, в старшем возрасте отмечен более высокий уровень ФСГ и меньший объем яичка по сравнению с не получавшими гормональную терапию. Исследования, выполненные на животных, демонстрируют, что хорионический гонадотропин приводит к преждевременной активации этапов сперматогенеза, в норме проходящих в пубертатном периоде, что ухудшает репродуктивный прогноз. К последствиям терапии хорионическим гонадотропином относятся увеличение кавернозных тел, преждевременное пубархе, болезненные эрекции. При использовании высокой дозы гормона возможно ухудшение конечного роста. В настоящее время некоторые страны отказались от использования хорионического гонадотропина, в других он продолжает использоваться для лечения крипторхизма.

Сейчас накапливаются данные, показывающие, что назначение аналогов ГнРГ приводит к улучшению репродуктивного прогноза при крипторхизме. В настоящее время в некоторых странах препараты этой группы входят в протокол лечения крипторхизма.

Также проводится поиск факторов, воздействие на которые привело бы к улучшению репродуктивной функции и снижению риска формирования рака яичка. В качестве основного фактора, определяющего прогноз репродуктивного здоровья, рассматривается возраст проведения оперативного лечения.

В последние годы в большинстве стран отмечена тенденция к снижению рекомендуемого возраста оперативного лечения. Согласно консенсусу, принятому в странах Северной Евро-

пы в 2006 г., оперативное лечение должно быть проведено в возрасте от 6 до 12 мес.

Данные гистологических исследований показывают, что уменьшение количества половых клеток наиболее интенсивно происходит на 2-м году жизни ребенка и прогрессивно снижается с возрастом. Продемонстрировано, что у пациентов, оперированных до 5-летнего возраста, объем яичек больше по сравнению с этим показателем у мальчиков, пролеченных в старшем возрасте. Положительное влияние раннего оперативного лечения подтверждается данными спермиологического и гормонального исследования в отдаленном периоде после орхиопексии.

Данные, полученные в последние годы, позволяют считать, что раннее оперативное лечение приводит также к снижению риска развития неоплазии. Метаанализ 4 работ, найденных в системах MEDLINE, BIOSIS, Cochrane Library по ключевым словам «крипторхизм, яички, орхиопексия, лечение, тестикулярный рак» и посвященных взаимосвязи возраста оперативного лечения и вероятности онкообразования, показал, что риск рака яичка практически в 6 раз выше у пациентов, оперированных в возрасте старше 10 лет.

Профилактика. Первичная профилактика подразумевает комплекс мер, призванных снизить риск развития заболевания. Крипторхизм является многофакторным заболеванием, по этой причине действенных мер первичной профилактики не разработано. В последние годы большое значение в развитии крипторхизма придается экологическим факторам. Улучшение экологической обстановки, ограничение контакта с токсическими веществами (например, отказ от курения) можно рассматривать в качестве первичной профилактики.

Вторичная и третичная профилактика представляет комплекс мер, направленных на снижение частоты развития осложнений заболевания, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациента. Профилактика осложнений крипторхизма предусматривает проведение оперативного лечения до 2-летнего возраста и последующее диспансерное наблюдение. Ключевым моментом диспансерного на-

блюдения является раннее выявление пациентов, имеющих наибольший риск развития бесплодия, гипогонадизма или рака яичка.

Пристального внимания пациенты требуют в период полового развития. Оценка полового развития в возрасте старше 14 лет (верхняя граница начала пубертата) позволяет выявить пациентов с нарушением полового созревания и верифицировать его причину. Группу максимального риска развития гипогонадизма составляют пациенты с двусторонним крипторхизмом. Выявление при обследовании компенсированного гипергонадотропного гипогонадизма (повышенный уровень ЛГ при нормальном содержании тестостерона) определяет необходимость ежегодной оценки уровня тестостерона для своевременного начала заместительной гормональной терапии.

Группу максимального риска развития бесплодия составляют пациенты с двусторонним крипторхизмом, гипотрофией оперированной гонады, повышенным уровнем ФСГ, сниженным уровнем ингибина В, повреждением придатка яичка и сопутствующими заболеваниями органов мошонки — варикоцеле, сперматоцеле, гидроцеле. В старшем возрасте можно рекомендовать спермиологическое исследование.

В качестве раннего маркера рака яичка рассматривается такой ультразвуковой феномен, как интратестикулярный литиаз. При выявлении по данным УЗИ интратестикулярных кальцинатов пациента включают в группу риска развития рака яичка и осуществляют ежегодное УЗИ. Если в ходе проведения ежегодного ультразвукового контроля обнаруживаются признаки новообразования, пациента направляют на консультацию к онкологу.

Прогноз. Нарушение репродуктивной функции рассматривается в качестве основного неблагоприятного исхода крипторхизма. Бесплодие формируется примерно у 40% пациентов с двусторонним и у 10% с односторонним крипторхизмом.

Крипторхизм также является ведущим фактором риска развития рака яичка. Вероятность развития рака яичка при крипторхизме в 4–10 раз выше по сравнению с этим показателем в популяции.

Литература

- Долецкий С.Я., Касаткина Э.П. и др.* Крипторхизм у детей // Актуальные проблемы эндокринологии. — Ростов н/Д, 1986. — С. 10–18.
- Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б.* Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. — М.: Медицина, 2000. — 300 с.
- Berkowitz G.S., Lapinski R.H., Dolgin S.E. et al.* Prevalence and natural history of cryptorchidism // *Pediatrics.* — 1993. — Vol. 92. — P. 44–49.
- Cortes D., Thorup J.M., Visfeldt J.* Criptorchidism: aspects of fertility and neoplasms // *Horm. Res.* — 2001. — Vol. 55. — P. 21–27.
- Docimo S.G.* The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1148–1152.
- Dunel L., Taskinen S., Hovatta O., Tilly J.L., Wikstrom S.* Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin in associated with impaired reproductive function in the adult // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100 (9). — P. 2341–2346.
- Ferlin A., Simonato M., Bartoloni L. et al.* The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism // *Europ. J. Pediatr. Surg.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4273–4279.
- Hutson J.M., Hasthorpe S.* Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004 // *Europ. J. Pediatr. Surg.* — 2005. — Vol. 40. — P. 297–302.
- Pyorola S., Huttunen N.P., Uhari M.* A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80 (9). — P. 2795–2799.
- Shakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects // *Human reproduction.* — 2001. — Vol. 16. — P. 972–978.
- Taran I., Elder J.S.* Results of orchidopexy for the undescended testes // *World J. Urol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 231–239.
- Virtanen H.E., Bjercnes R., Cortes D. et al.* Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences // *Acta Paediatrica.* — 2007. — Vol. 96. — P. 611–616.

8.2.5. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм у мужчин (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

СИНДРОМ КАЛМАННА характеризуется низким уровнем гонадотропных гормонов. Вторичный гипогонадизм может быть sporadическим и наследственным. Следует иметь в виду при диагностике заболевания, что снижение

уровня гонадотропинов может наблюдаться и в препубертатном периоде.

Исторические данные. Впервые синдром описал американский врач Ф. Каллманн в 1944 г. В основе синдрома лежит нарушение секреции гонадолиберина, вследствие чего нарушается секреция гонадотропинов в гипофизе. Дефицит ЛГ и ФСГ обуславливает недостаточную секрецию половых стероидов в яичниках, а у мужчин приводит к отсутствию сперматогенеза и синтеза тестостерона. У эмбриона с синдромом Каллманна миграция предшественников ГнРГ-нейронов из обонятельного эпителия носа к месту своей конечной локализации в базальном гипоталамусе нарушается, и эти нейроны не покидают обонятельного эпителия и поэтому не стимулируют гонадотропные клетки гипофиза (Schwanztl-Fukuda et al., 1989). В первоначальном варианте синдром объединял аноسمию, гипогонадизм и цветовую слепоту у мужчин. Позже синдром Каллманна был описан и у женщин. Основные признаки этого синдрома: аносмия или гипосмия и вторичный гипогонадизм. Гипогонадизм при этом синдроме обусловлен нарушением образования в обонятельных плакодах нейронов, секретирующих гонадолиберин, и их последующая миграция в гипоталамус (Pasquali R. et al., 1989). Описан дефект гена, кодирующего белок, который облегчает миграцию этих нейронов в гипоталамус (Comparetto G. et al., 1982). Этот ген локализуется на X-хромосоме, поэтому его дефект приводит к синдрому Каллманна, наследуемому сцеплено с полом. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов обычно сочетается с дефектами срединных структур головного мозга.

Этиология и патогенез. Заболевание возникает вследствие врожденного дефекта развития гипоталамуса, в результате чего происходит недостаточная секреция ГнРГ, из-за чего снижается секреция гонадотропных гормонов с последующим развитием гипогонадотропного гипогонадизма. В результате дефектов формирования обонятельных нервов (гипоплазия или аплазия обонятельных лукович) снижается или полностью отсутствует чувствительность к запахам (гипосмия или аносмия).

Патологическая анатомия. При морфологическом исследовании объем яичек маленький, примерно 3 мл. Нередко одно- или двусторонний крипторхизм.

Клиническая картина. Больные астенического телосложения с евнухоидными пропорциями тела и слабым развитием вторичных половых признаков. Нередко крипторхизм. Может быть гинекомастия. Важным признаком синдрома Каллманна является гипоосмия или аносмия. Больные не чувствуют запахов ароматических веществ, в то же время реакция на раздражители слизистой сохраняется. В ряде случаев наблюдают врожденные дефекты развития — расщепление верхней губы («заячья губа»), верхнего нёба («волчья пасть»), высокое («готическое») нёбо, дальтонизм, шестипалость (синдактилия), патология сердечно-сосудистой системы.

Лабораторные данные. В крови уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона снижены.

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарной области проводят пробу с люлиберином. Вводят 25 мкг люлиберина внутривенно или 100 мкг внутримышечно с последующим исследованием ЛГ через 30 и 60 мин. При дефиците гонадолиберина после его инъекции уровень ЛГ в крови повышается в 4 раза и более, что рассматривают как положительную пробу, свидетельствующую о локализации патологического процесса в гипоталамусе.

Для определения состояния обоняния проводят тестирование с использованием стандартных наборов пахучих веществ или больному предлагают закрыть глаза и узнать пахучее вещество. Устанавливают размеры яичек. Проводят МРТ гипоталамо-гипофизарной области.

Диагноз. Диагноз устанавливают на основании гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гипоосмией или аносмией. Для подтверждения генетически обусловленного заболевания выясняют в первую очередь семейный анамнез, выявляют наличие родственников, страдающих гипогонадизмом, бесплодием, гипосмией, аносмией.

Лечение. Назначают гонадотропины или аналоги ГнРГ (бусерелин, декапентил). В каче-

стве альтернативы можно использовать длительное лечение хорионическим гонадотропином по 1500 ЕД 2 раза в неделю в течение 1–2 мес. с перерывом в 1–2 мес. В начале лечения хорионический гонадотропин назначают в сочетании с андрогенами (сустанон-250, андриол). Препараты тестостерона вызывают вирилизацию, повышают половое влечение, улучшают общее самочувствие и активность больного.

Прогноз. При ранней диагностике, раннем систематическом и адекватном лечении развиваются вторичные половые признаки, больные вступают в брак и ведут нормальную половую жизнь. Иногда восстанавливается фертильность.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН — заболевание, обусловленное длительным избытком пролактина и характеризующееся в подростковом периоде задержкой полового развития, гипогонадизмом, а у мужчин снижением либидо, потенции и бесплодием.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии у мужчин является пролактинома (макроаденома гипофиза). Гиперпролактинемия может возникнуть также при объемных процессах в гипоталамусе, акромегалии, болезни Иценко—Кушинга, гипотиреозе, хронической почечной недостаточности, циррозе печени, хроническом простатите, приеме лекарственных препаратов — галоперидол, амитриптилин, морфин, героин, кокаин, верапамил и др.

В физиологических условиях у мужчин пролактин потенцирует действие ЛГ и ФСГ, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. Пролактин регулирует энергетический метаболизм в сперматозоидах, в частности подвижность сперматозоидов, потенцирует действие тестостерона на предстательную железу и семенные пузырьки, усиливает подвижность сперматозоидов и их движение к яйцеклеткам. Пролактин тормозит активность 5α -редуктазы. Это, в свою очередь, ведет к торможению образования дигидротестостерона из тестостерона в предстательной железе. В результате торможения активности 5α -редуктазы изменяется обмен андрогенов, вследствие чего происходит стимуляция секреции предстательной железы по сравнению с ее ростом.

При длительной гиперпролактинемии у мужчин происходит снижение уровня тестостерона. Это обусловлено ингибированием пульсаторного выделения ГнРГ и гонадотропной секреции. Вследствие гиперпролактинемии возникает блокада 5α -редуктазы, в результате чего происходит нарушение конверсии тестостерона в его наиболее биологической активный метаболит 5α -дигидротестостерон в периферических тканях. Полагают, что в результате этого происходят выраженные нарушения на фоне сравнительно небольшого снижения уровня тестостерона в крови. При длительной гиперпролактинемии в предпубертатном и пубертатном периоде может возникнуть задержка полового развития и гипогонадизм. Однако истинный гипогонадизм не связан только с гиперпролактинемией.

Клиническая картина. Жалобы на снижение либидо и потенции, бесплодие, головную боль, слабость, депрессию, нарушение сна. Жалобы больных на снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения появляются позднее и дают основание думать о наличии объемного процесса в области гипофиза.

Часто возникает ожирение. У мальчиков подросткового возраста обычно отмечают задержку роста и полового развития. У мужчин уменьшаются вторичные половые признаки, яички могут быть несколько уменьшены и размягчены. Как у мальчиков, так и у мужчин редко бывает гинекомастия и галакторея. Вследствие олигоспермии возникает бесплодие. При распространении опухоли гипофиза на соседние структуры может развиваться гипопитуитаризм, а из-за компрессии хиазмы зрительных нервов — битемпоральная гемианопсия. Если опухоль распространяется в третий желудочек мозга может возникнуть повышение внутричерепного давления, отек зрительного нерва, гидроцефалия, а в кавернозный синус — паралич III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов.

При отсутствии лечения у мужчин с гиперпролактинемией уменьшается плотность костей с развитием остеопороза, сопровождающегося болью. Значительно реже клинические симптомы заболевания могут отсутствовать и сама гиперпролактинемия выявляется случайно.

Лабораторные данные. В крови уровень гонадотропных гормонов может быть нормальным или сниженным. Содержание пролактина в крови при идиопатических формах гиперпролактинемии чаще умеренно повышено, а при пролактиномах более 200 мкг/л, что достоверно указывает на ее наличие даже при интактном гипофизе по данным МРТ. При длительной гиперпролактинемии содержание тестостерона в крови снижено. Для подтверждения или исключения гипотиреоза определяют в крови уровень ТТГ и свободного тироксина. При рентгенографии костей черепа выявляют признаки повышения внутричерепного давления (гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевидные вдавления, усиление сосудистого рисунка). Для выявления микроаденом гипофиза используют КТ и/или МРТ. Для исключения хронического простатита проводят УЗИ предстательной железы с трансректальным датчиком.

Лечение. Лечение гиперпролактинемического гипогонадизма во многом зависит от причин гиперпролактинемии. В зависимости от необходимости для устранения гиперпролактинемии используют медикаментозную терапию, оперативное лечение, лучевую терапию или комбинированное лечение.

Медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов является основным видом лечения при всех формах гиперпролактинемии, препаратом выбора считается каберголин (Достинекс) (см. п. 2.3 «Синдром гиперпролактинемии»).

При гиперпролактинемическом гипогонадизме препараты тестостерона назначают не всем больным. При высоком уровне ПРЛ в сыворотке крови вводимые препараты тестостерона не восстанавливают потенцию. При нормализации в сыворотке крови ПРЛ происходит восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадной функции с последующей секрецией эндогенного тестостерона и восстановлением потенции без дополнительной терапии препаратами тестостерона. Парентеральная терапия препаратами тестостерона, вероятно, целесообразна лишь в том случае, если при наличии нормального уровня ПРЛ в сыворотке

крови определяют устойчиво низкие показатели тестостерона в крови.

Прогноз. При современных методах лечения прогноз для жизни и сохранения фертильности благоприятный. Ремиссия после прекращения лечения сохраняется в течение 5 лет и более у 5–10% больных.

СИНДРОМ ПАСКУАЛИНИ — заболевание, характеризующееся врожденной изолированной недостаточностью секреции ЛГ с последующим снижением тестостерона и проявляющееся евнухоидными пропорциями тела и слабовыраженными вторичными половыми признаками.

Исторические данные. Синдром описан Паскуалини в 1950 г.

Этиология и патогенез. Заболевание возникает вследствие врожденной изолированной недостаточности секреции ЛГ. Это, в свою очередь, ведет к снижению секреции тестостерона, вследствие чего возникают евнухоидные пропорции тела и слабовыраженные вторичные половые признаки.

Клиническая картина. Жалобы на бесплодие. Пропорции тела евнухоидные. Мускулатура развита недостаточно. Оволосение на лице и теле скудное. Иногда гинекомастия. Размеры полового члена, мошонки, предстательной железы уменьшены.

Лабораторные данные. В крови снижение уровня ЛГ и тестостерона. Уровень ФСГ в крови чаще нормальный или субнормальный. Эякулят малого объема (олигоспермия менее 1 мл). Подвижность сперматозоидов и концентрация фруктозы в семенной жидкости снижены.

Лечение. Назначают хорионический гонадотропин внутримышечно по 1500 ЕД 2 раза в неделю курсами по 1 мес. длительно с последующими месячными перерывами.

Прогноз. При своевременной диагностике и лечении прогноз благоприятный — восстановление фертильности.

СИНДРОМ МЭДДОКА — заболевание, возникающее вследствие недостаточной секреции гонадотропных гормонов и АКТГ и проявляющееся гипогонадизмом в сочетании с хроническим первичным гипокортицизмом.

Этиология. Причина заболевания неизвестна.

Клиническая картина. Пропорции тела евнухоидные. Вторичные половые признаки отсутствуют или выражены слабо. Астенизация. Снижение массы тела. Гипотензия. Цвет кожи и слизистых оболочек не изменены.

Лабораторные данные. В крови уровни ФСГ, ЛГ, АКГГ, тестостерона, кортизола снижены. Проба с хорионическим гонадотропином положительная.

Лечение. Назначают длительное лечение хорионическим гонадотропином по 1500 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю курсами по 1 мес. с последующими месячными перерывами. При вторичном гипокортицизме проводят заместительную терапию глюкокортикоидами (гидрокортизон, кортизон ацетат, преднизолон, дексаметазон).

СИНДРОМ ПРАДЕРА—ВИЛЛИ — наследственное заболевание, возникающее чаще всего вследствие потери участка хромосомы (делеция) *15q11-q13* отцовского происхождения или материнской дисомии хромосомы 15 и характеризующееся в основном низкорослостью, гипогонадотропным гипогонадизмом и ожирением.

Исторические данные. Впервые заболевание описано швейцарскими педиатрами А. Прадером и Ж. Вилли в 1956 г.

Этиология и патогенез. Единой причины заболевания нет. У большинства пациентов заболевание возникает вследствие делеции *15q11-q13* отцовской хромосомы или материнской дисомии хромосомы 15. Тип наследования рецессивный.

Патологическая анатомия. Гениталии гипоплазированы. При биопсии яичек обнаруживается атрофия семенных канальцев.

Клиническая картина. Больные низкорослые (в среднем 155 см) с маленькими даже по отношению к малому росту конечностями. Кисти рук обычно узкие. У новорожденных и маленьких детей выраженная генерализованная гипотония, которая может быть уменьшена или полностью исчезать к пубертатному периоду. В младенчестве такие дети худые, однако к моменту ходьбы прибавляют в массе тела. В последующем ожирение может достигать значительной степени. Почти у 10% больных с ожирением развивается сахарный диабет. Часто

гипопигментация. Вирилизация недостаточная. Оволосение на лобке может быть нормальным. У большинства больных гениталии гипоплазированы — маленькие размеры полового члена, яичек. Иногда крипторхизм. Нередко умственная отсталость. Могут быть множественные врожденные аномалии — синдактилия, клинодактилия, «готическое» нёбо и др.

Лабораторные данные. В крови уровни ФСГ, ЛГ, тестостерона снижены.

Лечение. Назначают андрогенные препараты. Для стимуляции роста применяют препараты гормона роста.

Прогноз. В отношении фертильности прогноз неблагоприятный.

ВТОРИЧНЫЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ. Как уже было сказано выше, причинами вторичного приобретенного гипогонадизма могут быть инфекционно-воспалительные заболевания, травмы, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, гиперпролактинемия и др. Нередко причину заболевания установить не удастся. В этом случае вторичный приобретенный гипогонадизм следует рассматривать как самостоятельное заболевание — болезнь Пехкранца—Бабинского—Фрелиха (адипозогенитальная дистрофия) — заболевание, связанное с поражением гипоталамо-гипофизарной системы и характеризующееся недоразвитием половых желез и ожирением.

Исторические данные. Впервые заболевание описал в 1889 г. русский врач Пехкранц, в 1900 г. — М. Бабинский и в 1901 г. — А. Фрелих.

Эпидемиология. Заболевание чаще всего возникает у мальчиков и обычно выявляется в возрасте 6–7 лет, но особенно часто в 10–13 лет.

Этиология. Причина заболевания неизвестна.

Патогенез. При поражении гипоталамуса происходит повреждение или раздражение его паравентрикулярных и вентромедиальных ядер, что ведет к резкому повышению аппетита с последующим развитием ожирения. Вследствие поражения гипоталамуса снижается гонадотропная функция гипофиза. Это, в свою очередь, приводит к гипогонадизму с последующим изменением высшей нервной деятельности и развитием характерного ожирения.

Патологическая анатомия. Патологоанатомические изменения в ЦНС зависят от основного патологического процесса (воспалительные и травматические повреждения гипоталамуса, опухоли, водянка III желудочка мозга, тромбозы и т.д.). Нередко морфологические изменения отсутствуют.

Клиническая картина. Жалобы на утомляемость, сонливость, резкую прибавку массы тела, снижение работоспособности. Кожа нередко сухая, бледная. Лицо округлое. У мальчиков отложение жира по женскому типу (шея, плечи, грудь, живот, область таза и бедер, ягодицы). Волосы на лице и теле отсутствуют. Отмечается гинекомастия, нередко наблюдается задержка роста. Внутренние органы обычно не изменены. У мальчиков малые размеры мошонки, полового члена, яичек. Нередко наблюдается крипторхизм. Вторичные половые признаки отсутствуют. У девочек в 14–15 лет отсутствует менструация, отмечается недоразвитие матки, придатков. Изменения функции нервной системы зависят от основного патологического процесса. Нередко возникает несахарный диабет.

Лучевая диагностика. При опухоли гипофиза турецкое седло увеличено и деформировано, вход в него расширен.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз заболевания устанавливают на основании прогрессирующего ожирения по женскому типу в сочетании с резкой гипоплазией половых органов.

Адиפозогенитальную дистрофию дифференцируют от экзогенно-наследственной формы ожирения, синдрома Кушинга, Лоренса—Муна—Бидля. В отличие от адиפозогенитальной дистрофии при экзогенно-наследственной форме ожирения половое развитие или нормальное, или несколько задержано, однако обильное отложение жира у мальчиков на лобке создает впечатление меньшего размера полового члена. В дальнейшем, во время интенсивного роста в пубертатном периоде, отмечают похудение и нормальное развитие половых органов. О наличии синдрома Кушинга и отсутствии адипозогенитальной дистрофии свидетельствуют избирательная локализация жира, относительно тонкие конечности, плеторическая окраска

кожи, широкие багровые стрии на коже живота, плеч, бедер, высокое артериальное давление, нарушение углеводного обмена.

Синдром Лоренса—Муна—Бидля в отличие от адипозогенитальной дистрофии характеризуется слабоумием, пигментным ретинитом, ведущим к слепоте, нередко полидактилией и синдактилией.

Лечение. Назначают ХГЧ по 1500–2000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю курсами по месяцу с месячными перерывами в течение нескольких лет. При недостаточном эффекте одновременно вводят внутримышечно сустанон-250 или омнадрен-250 по 1 мл 1 раз в месяц или 10% раствор тестената по 1 мл 2–3 раза в месяц. Назначают лечение для снижения массы тела.

Прогноз. Прогноз заболевания зависит от причины и динамики основного патологического процесса. При адипозогенитальной дистрофии, причину которой установить не удается, прогноз благоприятный. Своевременное и правильное лечение позволяет приостановить развитие заболевания. Трудоспособность больных зависит от степени ожирения, состояния сердечно-сосудистой системы, зрения и тяжести неврологических нарушений.

8.2.6. Гинекомастия

(В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

Гинекомастия — увеличение грудных желез. Выделяют истинную (т.е. с наличием железистой ткани грудных желез) и ложную гинекомастию (увеличение грудных желез за счет жировых отложений в этой области). Истинная гинекомастия может быть физиологической и патологической. Обычно гинекомастия выступает как симптом других заболеваний.

Исторические данные. Название «гинекомастия» было дано Галеном, однако за 200 лет до него Аристотель упоминал мужчин с хорошо развитыми грудными железами. Везалий в XVI в. наблюдал мужчину с выделениями молока из грудных желез.

Эпидемиология. В 50–70% случаев физиологическая гинекомастия возникает в пубертатный период (здоровые мальчики 13–14 лет). Среди мужчин моложе 30 лет она возникает

примерно у 30%, а старше 45 лет — ориентировочно у 50%.

Этиология. Физиологическая гинекомастия может возникнуть у новорожденных, в период полового развития и в пожилом возрасте. Патологическая гинекомастия чаще встречается при первичном гипогонадизме (синдром Клайнфелтера, Рейфенштейна, эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, стромально-клеточные опухоли яичек). Значительно реже патологическая гинекомастия возникает при вторичном гипогонадизме (синдром Кушинга, тиреотоксикоз, тяжелые соматические заболевания, цирроз печени, почечная недостаточность). Более того, гинекомастия может наблюдаться при всех состояниях, при которых имеется недостаточность выработки андрогенов или нарушения их действия. Причиной патологической гинекомастии может быть прием лекарственных препаратов (эстрогены, анаболические стероиды, антагонисты тестостерона — спиронолактон (верошпирон), кетоконазол; и-АПФ и др).

Примерно у 50% мужчин причину развития гинекомастии выявить не удается (идиопатическая гинекомастия).

Патогенез. Патогенез гинекомастии в основном обусловлен абсолютным или относительным избытком эстрогенов либо их образованием на периферии из андрогенов. Развитие гинекомастии у новорожденных мальчиков обусловлено наличием в крови избытка плацентарных эстрогенов. Патогенез гинекомастии в пубертатный период связан с усилением действия эстрогенов, а также с постоянной ароматизацией андрогенов (образование эстрогенов — эстрона, эстрадиола из андростендиона и тестостерона) под влиянием фермента ароматазы. Это ведет к относительному избытку эстрогенов. Избыток эстрогенов возникает также при их повышенной секреции в гонадах и надпочечниках. Усиленная продукция эстрогенов наблюдается и при стимуляции гонад повышенным количеством хорионического гонадотропина. При гипергонадотропном гипогонадизме (например, синдром Клайнфелтера) избыток эстрогенов возникает вследствие повышенной ароматизации андрогенов надпочечников при дефиците

или отсутствии подавляющего эффекта тестостерона. Развитие гинекомастии при синдроме Рейфенштейна обусловлено резистентностью рецепторов к андрогенам.

При наследственной форме гинекомастии уровни андрогенов в крови могут быть в пределах нормы, однако при этом повышается скорость их превращения в эстрогены. В некоторых случаях ускорение превращения андрогенов в эстрогены может превышать норму в 10 раз. Причина указанной патологии неизвестна. Заболевание передается по наследству как аутосомно-доминантный или сцепленный с X-хромосомой признак. Считают, что повышенное превращение андрогенов в соединения, обладающие эстрогенными свойствами может происходить и в ткани грудных желез. Возможно, при этом имеет место повышение чувствительности железистой ткани грудных желез к эстрогенным влияниям. Этим в какой-то степени можно объяснить некоторые случаи семейной гинекомастии. Развитие гинекомастии у мужчин при нелеченом тиреотоксикозе также связано с повышенной продукцией эстрогенов. Повышение уровня эстрогенов сопровождается при этом усилением образования ГСПГ в печени. Вследствие этого снижается уровень свободного (биологически активного) тестостерона. Полагают, что отклонение андроген-эстрогенных соотношений от нормы и приводит к развитию гинекомастии.

При врожденной гиперплазии коры надпочечников и андрогенсекретирующих опухолях коры надпочечников гинекомастия возникает вследствие влияния ароматазы на повышенный уровень андростендиона, который ускоренно превращается в эстрогены. В патогенезе гинекомастии определенное значение имеет и гиперпролактинемия.

Действие лекарственных препаратов, вызывающих развитие гинекомастии, разнообразно. Некоторые из них нарушают синтез тестостерона (цитостатики). Противогрибковый препарат кетоконазол подавляет продукцию андрогенов в надпочечниках. Однако в некоторых случаях не удается точно установить, что приводит к развитию гинекомастии: лекарственный препарат или сама болезнь. Медикаменты, приво-

дящие к развитию гинекомастии представлены ниже.

Медикаменты, приводящие к развитию гинекомастии (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000)

Гормоны:

- эстрогены (в том числе эстрогенсодержащие шампуни и лосьоны);
- андрогены;
- хорионический гонадотропин;
- анаболические стероиды.

Антагонисты тестостерона:

- кетоконазол;
- спиронолактон (верошпирон);
- циметидин, ранитидин;
- фенитоин;
- ципротерона ацетат.

Средства, воздействующие на ЦНС:

- трициклические антидепрессанты;
- диазепам;
- фенотиазин;
- фенитоин.

Туберкулостатики:

- этионамид;
- тиацетазон;
- изониазид.

Сердечно-сосудистые препараты:

- резерпин;
- метилдофа;
- сердечные гликозиды (дигитоксин, но не дигоксин);
- антагонисты кальция;
- амиодарон;
- ингибиторы АПФ.

Цитостатики:

- бусульфан;
- винкристин;
- прокарбазин;
- метотрексат;
- циклофосфамид.

Наркотики:

- марихуана;
- героин;
- метадон;
- амфетамин;
- алкоголь.

Патологическая анатомия. Отмечают пролиферацию фибробластной стромы грудной

железы и протоков, которые удлиняются, почкуются и ветвятся. Наблюдают отек ткани вокруг протоков. Иногда увеличивается и число протоков. Отмечают мононуклеарно-клеточную инфильтрацию. При длительно стимулирующем рост железы факторе наблюдают фиброз и гиалиноз, что происходит на фоне уменьшения пролиферации эпителия протоков, исчезновении отека. Гистологическая картина в этом случае представляет собой практически бесклеточную фиброзную ткань.

Классификация патологической гинекомастии (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000):

- снижение продукции или эффективности действия тестостерона (первичный и вторичный гипогонадизм);
- гиперпродукция эстрогенов (опухоли яичек, рак легкого, идиопатическая гиперэстрогения);
- повышение уровня циркулирующих субстратов и увеличение активности ароматазы (заболевания надпочечников, цирроз и жировая дистрофия печени, прибавка массы тела после истощения, тиреотоксикоз);
- другие заболевания (печеночно-клеточный рак, хроническая почечная недостаточность);
- медикаментозная гинекомастия;
- персистирующая пубертатная гинекомастия;
- идиопатическая гинекомастия;
- гиперпролактинемия.

Клиническая картина. Обычно физиологическая гинекомастия протекает бессимптомно. В основном она двусторонняя. При гинекомастии у новорожденных мальчиков отмечают небольшое увеличение грудных желез. Иногда из них могут быть молозивоподобные выделения, обусловленные гиперпролактинемией. Эта гинекомастия держится недолго и спонтанно регрессирует. Пубертатная гинекомастия нередко является вариантом нормы. Здоровые мальчики при ее наличии иногда ощущают чувство сдавления и повышенную чувствительность сосков. Для пубертатной гинекомастии характерно концентрическое увеличение грудных желез в диаметре менее 3 см. При пальпации определяют

параареолярное уплотнение, отграниченное от окружающей жировой клетчатки. В некоторых случаях происходит более выраженное увеличение грудных желез, обусловленное пролиферацией железистой ткани. Такое увеличение грудных желез создает у пациентов неудобства психологического характера. Обычно пубертатная гинекомастия регрессирует спонтанно, в течение 2 лет после возникновения, реже — на протяжении 3 лет. Иногда она может сохраняться (персистирующая пубертатная гинекомастия). Если причиной выраженной гинекомастии у подростков являются эндокринные и системные заболевания, необходимо провести тщательное обследование. При наличии выраженной, особенно односторонней, болезненной гинекомастии и ее прогрессирующем увеличении возникает необходимость исключения рака грудной железы.

Физиологическая гинекомастия может наблюдаться и у мужчин пожилого возраста. Обычно она не регрессирует, но редко создает у пациентов этой возрастной группы неудобства психологического характера и лишь иногда представляет косметическую проблему. При быстро прогрессирующем увеличении грудных желез, сопровождающемся их болезненностью и чувством сдавления необходимо исключить злокачественный процесс. Более того, всякая асимметричная, болезненная и плотная припухлость в области околососкового кружка должна вызывать онкологическую настороженность и диктует необходимость направления больного на обследование, в том числе на биопсию материала из этой области. При обследовании пациентов с гинекомастией проводится не только осмотр и пальпация грудных желез, но также обращают внимание и на степень выраженности вирилизации, наличие таких симптомов, как ослабление либидо или потенции, общую слабость, отсутствие выраженного оволосения в области лица. Необходимы также осмотр и пальпации яичек, проведение их УЗИ. В обязательном порядке выявляют возможные симптомы системных заболеваний (печеночных, почечных и т.д.).

Лабораторные данные. Лабораторные исследования проводятся в зависимости от фор-

мы гинекомастии. При слабовыраженной и не прогрессирующей гинекомастии у подростков и лиц пожилого возраста нет необходимости в проведении тщательного обследования. При более выраженной гинекомастии для дифференциальной диагностики заболеваний, при которых одним из симптомов является гинекомастия, проводят исследование крови на ГСПП, ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, β -ХГЧ, α -фетопротеин, а также определяют функцию печени и почек. В некоторых случаях проводят анализ крови на гормоны в динамике, исследуют ДНК. При подозрении на синдром Клайнфелтера определяют хромосомный комплекс.

Дифференциальный диагноз. В первую очередь гинекомастию дифференцируют от липомастии (отложение жировой ткани в области грудных желез). Установить наличие гинекомастии или липомастии помогает пальпация грудных желез, а при необходимости и проведение УЗИ. При возникновении болезненной гинекомастии, особенно односторонней, и быстром прогрессирующем увеличении грудных желез проводят дифференциальный диагноз с раком грудных желез. С этой целью назначают УЗИ грудных желез, маммографию, а при необходимости и биопсию материала из этой области. Необходимо также исключить паранеопластический или ХГ-продуцирующий бронхиальный рак, а также паранеопластические опухоли яичек, печени, надпочечников и ЖКТ.

Лечение гинекомастии зависит от причины, вызвавшей ее развитие. В случае слабовыраженной гинекомастии часто отмечается спонтанная регрессия, и проводить терапию в этих случаях не представляется целесообразным. Приходится ограничиваться наблюдением за состоянием пациента и динамикой изменения размеров желез.

Если причиной гинекомастии является какое-либо заболевание, проводится лечение основного заболевания. Удастся достигнуть удовлетворительного эффекта при гинекомастии, обусловленной гиперэстрогенией или дефицитом тестостерона, путем коррекции этих состояний.

При остром развитии болезненной гинекомастии и отсутствии явных признаков эндо-

кринных заболеваний назначают гормональные препараты — андрогены, тестостерон, дигидротестостерон, даназол, андриол или антиэстрогены — тамоксифен по 20 мг/сут в течение 12 нед. При гипогонадизме проводят заместительную терапию андрогенами (сустанон, андриол).

Показанием к оперативному лечению являются:

- 1) сохранение гинекомастии более 3 лет;
- 2) косметические и психологические неудобства подростка вплоть до возникновения у него комплекса неполноценности;
- 3) значительное увеличение грудной железы более чем на 6 см, особенно при наличии фиброза железистой ткани и болезненности;
- 4) подозрение на рак грудной железы;
- 5) синдром Клайнфелтера (риск развития рака грудной железы).

8.2.7. Опухоли яичек

(В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

Эпидемиология. Злокачественные опухоли яичек составляют 1–2% всех злокачественных опухолей у мужчин. Доброкачественные опухоли яичек составляют примерно 0,8% всех новообразований яичка (тератомы, липомы, фибромиомы, хондромы), однако они тоже склонны к малигнизации. Чаще опухоли яичек встречаются в возрасте 20–40 лет. Новые случаи опухолей яичка возникают с частотой 7 случаев на 100 000 мужчин в год. У детей опухоли яичка встречаются редко, в основном в первые 3 года жизни. Сертолиома развивается преимущественно у детей. При крипторхизме опухоль в неопустившемся яичке возникает в 10 раз чаще, чем в яичке находящемся в мошонке. Обычно опухоль яичка односторонняя. Двусторонние опухоли яичек диагностируют в 2% случаев.

Этиология и патогенез. Причина опухоли яичка не установлена. У больных с злокачественными опухолями яичек в анамнезе нередко встречаются травмы и воспалительные заболевания яичек с их последующей гипоплазией, операции в пахово-мошоночной области. В патогенезе злокачественных опухолей яичка ведущую роль отводят нарушению гормональ-

ных взаимодействий между гипофизом и яичками. В результате сниженной функции яичка возникает гиперсекреция гонадотропных гормонов. Это ведет к повышенной стимуляции атипичных клеток.

Патологическая анатомия. При патологоанатомическом исследовании в 95% случаев обнаруживают герминогенные опухоли, развивающиеся из клеток семенного эпителия, которые, в свою очередь, подразделяют на две группы. К первой группе принадлежат опухоли одного гистологического типа (семиномы, эмбриональный рак, хорионэпителиома, тератома, полиэмбриома, опухоль желточного мешка). Ко второй группе относят герминогенные опухоли нескольких гистологических типов (хорионэпителиома в сочетании с любой опухолью из герминативных клеток, тератокарцинома). В 40% случаев обнаруживают семиномы, в 20–30% случаев — тератомы и в 20% случаев — комбинированные опухоли.

Морфологически семинома представляет собой опухоль в виде узла, состоящего из плотной, дольчатой ткани. Гистологически в опухоли обнаруживают крупные округлые клетки с большими центрально расположенными ядрами. Соединительнотканная опорная структура опухоли инфильтрирована лимфоцитами и гранулоцитами. Для апластической семиномы характерен клеточный полиморфизм. Сперматоцитарная семинома отличается клетками, напоминающими сперматогонию и сперматоциты.

Хорионэпителиома является одной из наиболее злокачественных опухолей с разрушением сосудов и очагами геморрагического некроза. При гистологическом исследовании напоминает вариант хориона или поверхностный слой трофобласта зародыша человека, представляющий собой симпласт с гигантскими и фрагментированными ядрами.

Морфологически тератобластома — плотная бугристая опухоль с расположенными в ней множественными кистами, наполненными кровью или желтоватой жидкостью. Гистологически в опухоли выявляются дифференцированная ткань эктодермы, энтодермы или мезодермы и участки недифференцированной ткани.

Анапластическая тератобластома представляет собой опухоль мягкой консистенции с участками некроза. Гистологически она состоит из низкодифференцированных атипичных клеток, которые образуют железистые структуры или эпителиальные пласты.

Значительно реже встречаются негерминогенные опухоли, которые развиваются из других элементов ткани яичка. Негерминогенные опухоли яичка могут быть специфическими и неспецифическими. Специфические негерминогенные опухоли возникают из других элементов ткани яичка. К ним относят лейдигому, развивающуюся из клеток Лейдига (гландулоцитов), сертолиому — из клеток Сертоли (суспендоцитов). Источником образования неспецифических негерминогенных опухолей яичка являются сосуды, нервы и другие элементы стромы.

Лейдигомы и сертолиомы — это гормонально-активные опухоли яичек. Наиболее часто встречается лейдигома, которая представляет собой хорошо дифференцированный вариант опухоли стромы полового тяжа.

Лейдигома чаще поражает одно яичко с формированием в нем солитарного узла. Характерным для этой опухоли являются кристаллы Рейнке. Лейдигома обычно растет медленно, однако 10% лейдигом злокачественные. Для злокачественных лейдигом характерны усиление митотической активности, клеточный и ядерный полиморфизм, ангиоинвазии, распространение на оболочки и придаток яичка. В ткани, граничащей с опухолью и в противоположном яичке отмечают активный сперматогенез с развитием сперматид. Спермиогенеза нет. Размеры противоположного яичка уменьшены. Левое яичко поражается чаще.

Сертолиома представляет собой инкапсулированную опухоль размерами от 1 до 10 см, чаще она доброкачественная. Новообразование солитарное с выраженным дольчатым строением, образованное преимущественно канальцевыми структурами, выстланными клетками Сертоли различной степени дифференцировки. Гистологическая картина в яичке, граничащем с опухолью, а также в противоположном яичке примерно такая же, как и при лейдигомах,

однако сперматогенез заторможен в большей степени.

Классификация. Классификация гормонально-активных опухолей яичка представлена в табл. 8.4.

Таблица 8.4

Классификация гормонально-активных опухолей яичка (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000)

Опухоль	Симптомы
Аденома или карцинома из клеток Лейдига (лейдигома)	Преждевременное половое развитие, феминизация либо отсутствие симптомов
Опухоль из клеток Сертоли (сертолиома, андробластома, семинома)	Феминизация либо отсутствие симптомов
Опухоль из эктопированной в яичко ткани надпочечника	Обычно проявления, связанные с ростом опухоли

Клиническая картина. В начальный период опухоль характеризуется безболезненным увеличением яичка. В последующем, по мере роста опухоли, больные предъявляют жалобы на ощущение инородного тела в мошонке, чувство тяжести, давления, боль в пораженном яичке с иррадиацией в паховую, поясничную области или бедро, слабость, быструю утомляемость, субфебрильную температуру, понижение либидо и потенции. Боль в яичке обусловлена прорастанием белочной оболочки, семенного канатика или повышением внутритестикулярного давления. Опухоль яичка часто осложняется гидроцеле. Нередко у 10–15% больных в достаточно ранний период возникает двусторонняя гинекомастия, которая наиболее характерна для сертолиомы. При сертолиоме чаще возникает феминизация больного. При лейдигомах, обычно секретирующих андрогены, характерно преждевременное половое развитие, однако в некоторых случаях (при гиперсекреции эстрогенов) возникает феминизация.

Наиболее часто при наличии опухоли отмечают боль в яичке при пальпации. По мере роста опухоли яичко становится плотным, бугристым, спаянным с кожей мошонки.

Лабораторные данные. При гормонально-активных опухолях яичек в крови высокие уровни андрогенов и/или эстрогенов. При обнаружении опухоли яичка исследуют кровь на маркеры — α -фетопротейн, хорионический гонадотропин и лактатдегидрогеназу. Альфа-фетопротейн обнаруживают в крови у 70% больных с опухолями не развивающимися из клеток семенного эпителия. Хорионический гонадотропин выявляют в сыворотке крови у 5–10% больных с семиномой, более чем у половины больных с тератобластомой и у всех больных с хорионэпителиомой. При необходимости назначают УЗИ, а для выявления метастазов — КТ и МРТ.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз опухоли яичка устанавливают на основании пальпации яичка, выявления маркеров опухоли яичка, данных УЗИ, КТ и МРТ.

Дифференциальный диагноз опухоли яичка проводят с эпидидимитом, варикоцеле, гидроцеле, вторичными опухолями яичек (чаще они двусторонние) при врожденной дисфункции коры надпочечников или метастазами в яички при раке предстательной железы.

Лечение. При наличии доброкачественной опухоли яичка лечение оперативное, а при злокачественной — оперативное лечение сочетают с химиотерапией или облучением. При эктопированной в яичко ткани надпочечника назначают глюкокортикоиды, приводящие обычно к регрессии опухоли.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременном оперативном лечении прогноз благоприятный. В отличие от герминативно-клеточных опухолей яичек лейдигомы и сертолиома имеют относительно доброкачественное течение. Даже при наличии метастазов при лейдигоме больные в ряде случаев могут прожить достаточно долго.

8.2.8. Возрастной андрогенный дефицит (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

Возрастной андрогенный дефицит — состояние, обусловленное частичной андрогенной недостаточностью у пожилых мужчин вследствие

возрастного снижения секреции тестостерона клетками Лейдига.

Эпидемиология. Клинически выраженный андрогенный дефицит у мужчин старше 30 лет встречается у 7–30% лиц этой возрастной группы. С возрастом (после 30–40 лет) уровень тестостерона снижается примерно на 1–2% в год, у мужчин 70–80 лет дефицит этого гормона превышает 60%.

Этиология и патогенез. Этиологию и патогенез возрастного андрогенного дефицита связывают с возрастной перестройкой нейроэндокринных взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–гонады с угасанием деятельности половых желез. Вследствие уменьшения амплитуды пиков секреции ЛГ и повышения их частоты снижается чувствительность клеток Лейдига к стимулирующему действию этого гормона. Вместе с тем в результате возрастного повышения секреции ГСПГ происходит более значительное снижение фракции биологически активного тестостерона, чем общего тестостерона. Вследствие дефицита андрогенов интенсивность анаболических процессов снижается, из-за чего преобладают процессы катаболизма. Это проявляется в развитии остеопороза, снижении мышечной массы, дряблости кожи. В связи с изменениями соотношения андрогены/эстрогены в пользу эстрогенов возникает гинекомастия. В пожилом возрасте у мужчин гиперэстрогения может быть и относительной вследствие повышения ароматизации андрогенов вне гонад.

Патологическая анатомия. Гистологически при биопсии яичек у мужчин после 60 лет обычно обнаруживается уменьшение количества интерстициальных glanduloцитов яичка (клеток Лейдига), просвета семенных канальцев. В ряде случаев в яичках отмечают атрофические изменения с развитием склероза. Сперматогенез обычно продолжается до глубокой старости.

Классификация. В зависимости от уровня снижения секреции тестостерона выделяют:

- 1) абсолютный возрастной андрогенный дефицит, характеризующийся снижением секреции тестостерона ниже 11 нмоль/л;
- 2) относительный возрастной андрогенный дефицит, при котором уровень тестостерона

в крови находится на нижней границе нормы, но его секреция снижается более чем на 50% по сравнению с уровнем секреции данного гормона в молодом возрасте.

Клиническая картина. В основном пациенты предъявляют жалобы на ослабление половой потенции. Половое влечение чаще ослабевает, реже усиливается. Трофические нарушения проявляются в сухости и дряблости кожи, выпадении волос на туловище, конечностях, волосистой части головы, увеличении количества жировой ткани, снижении мышечной массы, остеопении. Вследствие эндокринных нарушений может развиваться гинекомастия, ожирение.

Изменения сердечно-сосудистой системы могут проявляться болями в области сердца, сердцебиениями, приступами пароксизмальной тахикардии, нередко транзиторной гипертензией вплоть до постоянной, «приливами» жара к голове, потливостью, парестезиями и т.д.

Нервно-психические нарушения характеризуются раздражительностью, плаксивостью, снижением памяти, необоснованными страхами, депрессией, иногда психозами. Изменения мочеполовой системы проявляется в виде ослабления потенции, нарушения мочеиспускания (тупые боли в области мочевого пузыря, затруднения начала мочеиспускания). Эти симптомы связывают в основном со слабостью мочевого пузыря вследствие уменьшения его тонуса и изменением функционально-морфологического состояния предстательной железы.

Лабораторные данные. Нередко анемия (нормохромная, нормоцитарная) вследствие снижения синтеза эритропоэтина в почках.

В крови снижен уровень общего и свободного тестостерона и повышено содержание эстрадиола и ГСПГ. Уровень ФСГ и ЛГ в крови нередко в пределах нормы.

Клиническая картина андрогенного дефицита (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000)

Мочеполовые расстройства:

- снижение либидо;
- эректильная дисфункция;
- расстройства оргазма;
- снижение фертильности эякулята;
- поллакиурия (вне связи с аденомой простаты).

Вегетососудистые расстройства:

- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища;
- чувство жара («приливы»);
- колебания уровня артериального давления;
- кардиалгии;
- головокружение;
- чувство нехватки воздуха.

Психоэмоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность;
- быстрая утомляемость;
- ослабление памяти и внимания;
- бессонница;
- депрессивные состояния;
- ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности.

Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы;
- снижение плотности костной ткани;
- гинекомастия;
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения;
- уменьшение количества андрогензависимых волос;
- истончение и атрофия кожи.

Лабораторные сдвиги:

- снижение уровня общего и свободного тестостерона;
- повышение содержания эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны;
- анемия различной степени выраженности;
- атерогенные гиперлипидемии.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз возрастного андрогенного дефицита устанавливают на основании анамнеза (снижение потенции в возрасте 45–60 лет) и лабораторных данных — в первую очередь снижение уровня общего тестостерона в крови ниже 11 нмоль/л.

Возрастной андрогенный дефицит дифференцируют от медикаментозного и симптоматического гипогонадизма, развившегося вследствие болезни Иценко—Кушинга, гиперпролактинемии, гипотиреоза и других эндокринных заболеваний с гипогонадизмом.

Лечение. Назначают общеукрепляющее лечение (правильный режим труда и отдыха,

рациональное питание, физиотерапевтические процедуры — водолечение и др., лечебную физкультуру, витамины А, группы В, С и Е, биостимуляторы, алоэ, женьшень и др. В случае тяжелого течения возрастного андрогенного дефицита под контролем за состоянием предстательной железы назначают заместительную терапию андрогенами. Абсолютным противопоказанием для их назначения является рак предстательной железы. Применяют сустанон-250 внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 нед., андриол (тестостерона ундеcanoат) по 1 капсуле внутрь во время еды (в 1 капсуле 40 мг) 2–3 раза в сутки.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. При ранней диагностике и своевременной заместительной терапии реально не допустить осложнений, которые могут возникнуть вследствие дефицита тестостерона.

Литература

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — 496 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 422 с.
- Болезни органов эндокринной системы: Руководство по внутренним болезням / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — 564 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1074 с.
- Руководство по андрологии / Под ред. О.Л. Тиктинского. — Л.: Медицина, 1990. — 414 с.
- Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с.
- Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.; СПб.: Питер, 2002.

8.3. Врожденные нарушения половой дифференцировки (В.В. Потемкин, Р.А. Манушарова)

Формирование пола зависит от набора половых хромосом в оплодотворенной яйцеклетке (зиготе). В каждой гамете (яйцеклетке и сперматозоиде) есть 22 соматические хромосомы

(аутосомы) и одна половая хромосома. X-хромосома содержится в яйцеклетке, а Y-хромосома — в сперматозоиде. В зиготе содержится 46 хромосом (22 пары аутосом и 2 половые хромосомы). Содержание в зиготе XX-хромосом определяет развитие женского организма, а XY-хромосом — мужского. При дальнейшем делении клеток, содержащих XX-хромосомы, происходит инактивация одной из них. Инактивированная X-хромосома располагается на периферии ядра клетки и носит название полового хроматина (тельце Барра). Половой хроматин выявляется (положителен) только при наличии в кариотипе не менее двух X-хромосом. Из этого следует, что половой хроматин может быть положительным только у женщин. При исследовании 100 ядер клеток у здоровых женщин обнаруживается от 20 до 80% клеток, содержащих половой хроматин, а у здоровых мужчин — только 0–5% таких клеток.

Половой хроматин позволяет выявить несоответствие между генетическим полом (генотипом) индивидуума и его внешним видом (фенотипом), что происходит при аномалиях полового развития.

Дисгенезия гонад объединяет группу болезней, связанных с нарушением эмбрионального развития гонад.

Различные аномалии полового развития могут возникать или вследствие нарушения деления хромосом в процессе мейоза (образование половых клеток), или на ранних стадиях митотического деления зиготы. Хромосомные аномалии проявляются в изменении формы хромосом, уменьшении или увеличении их числа. Так, при кариотипе 45,X0 развивается синдром Шерешевского—Тернера, при кариотипе 47,XXY — синдром Клайнфельтера и т.д. В ряде случаев нарушения половой дифференцировки возникают вследствие повреждения генного состава половых хромосом. При этом форма и число половых хромосом в кариотипе могут быть нормальными.

Иногда причиной различных половых аномалий является мозаицизм. Он развивается в результате неравномерного разделения (или потери) половых хромосом во время первого и последующих делений зиготы. Вследствие

этого одна часть клеток имеет один набор половых хромосом, а другая — иной (мозаицизм).

У женщин мозаицизм может быть представлен в виде 45,X0/47,XXX, а у мужчин — 45,X0/47,XXY. При потере X-хромосомы мозаицизм у женщин будет 45,X0/46,XX, а у мужчин — 45,X0/46,XY.

Классификация нарушений половой дифференцировки

1. Аномалии гонадной дифференцировки

- Дефект формирования яичников (см. п. 8.1.2 «Гипофункция яичников»):
 - чистая агенезия гонад 46,XX;
 - синдром Шерешевского—Тернера (овариальная дисгенезия) 45,X0 или мозаичные варианты.
- Дефект формирования яичек (см. п. 8.2.3 «Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм»):
 - чистая агенезия гонад 46,XY;
 - смешанная дисгенезия яичек;
 - синдром рудиментарных яичек;
 - агенезия или гипоплазия клеток Лейдига;
 - XX-мужчины.
- Бисексуальные гонады (истинный гермафродитизм).

2. Аномалии дифференцировки гениталий

- Ложный женский гермафродитизм (вирилизация гениталий у женщин с кариотипом 46,XX).
- Ложный мужской гермафродитизм:
 - врожденные нарушения биосинтеза тестостерона;
 - синдром резистентности к андрогенам;
 - дефицит 5 α -редуктазы;
 - дефицит рецепторов к андрогенам;
 - фетальный дефицит к ЛГ.

ЛОЖНЫЙ ЖЕНСКИЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ — состояние, характеризующееся наличием кариотипа 46,XX, женского строения внутренних гениталий и смешанного строения наружных половых органов. Главной причиной ложного женского гермафродитизма является врожденная гиперплазия коры надпочечников (см. п. 7.7 «Врожденная гиперплазия коры надпочечников»).

ЛОЖНЫЙ МУЖСКОЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ — состояние, характеризующееся ано-

малией формирования наружных гениталий при мужском строении внутренних половых органов, полноценных яичках, содержащих функционально активные клетки Лейдига и кариотипе XY.

ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ (синдром двуполоых гонад) — заболевание, при котором у больного имеются как яичник, так и яичко; встречается очень редко.

Этиология. Причины заболевания неизвестны.

Патогенез. Патогенез гермафродитизма до конца не раскрыт. Одновременное развитие мужских и женских половых органов связывают с мозаицизмом 46,XX/46,XY. При развитии заболевания у больных с кариотипом 46,XX возможно наличие нераспознанного мозаицизма в различных тканях организма.

Патологическая анатомия. Гистологически при биопсии яичников можно обнаружить зрелые фолликулы, а в яичках — начальные стадии сперматогенеза. Комбинации расположения тестикулярной и яичниковой ткани могут быть самыми разнообразными: двусторонний овотестис (сочетание с двух сторон тестикулярной и овариальной ткани), яичко с одной стороны и яичник с другой и т.д.

Клиническая картина. В период полового развития чаще выявляются преобладающие черты феминизации (увеличение молочных желез, влагалище, матка, маточные трубы), появляются менструации. В ряде случаев преобладают симптомы маскулинизации (грубый голос, оволосение по мужскому типу, гипертрофия клитора). Внешний вид наружных половых органов: недоразвитый половой член и влагалище, открывающееся отдельно на промежности; половой член с гипоспадией и мошонкой с опустившимся в нее яичком и т.д. Психика и сексуальная направленность зависят чаще от полового воспитания.

Лабораторные данные. Гормональные исследования не дают характерных результатов.

Диагностические пробы. При исследовании хромосомного комплекса чаще всего обнаруживают мозаицизм 46,XX/46,XY, но может быть кариотип 46,XX, реже 46,XY.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Решающее значение при постановке диагноза имеет биопсия гонад. Истинный гермафродитизм дифференцируют от нарушения полового развития у мальчиков и девочек. У девочек нарушение полового развития по гетеросексуальному типу обусловлено чаще всего врожденной дисфункцией коры надпочечников. Реже оно возникает при вирилизующих опухолях яичников или у растущего плода после приема беременными женщинами андрогенных препаратов. В отличие от истинного гермафродитизма, ложный женский гермафродитизм надпочечникового генеза характеризуется наличием только яичников в сочетании с вирилизацией наружных гениталий и фенотипа. Ложный мужской гермафродитизм характеризуется наличием только яичек в сочетании с формированием половых органов по интерсексуальному типу, кариотипом 46,XY, отсутствием полового хроматина и т.д.

Лечение. Выбор пола зависит от функционального преобладания женской или мужской части гонады. В соответствии с этим проводится хирургическая коррекция наружных гениталий.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. Паспортный пол больных устанавливают в зависимости от анатомических и функциональных особенностей половой системы и психосексуальной направленности.

СИНДРОМ ПОЛНОЙ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНДРОГЕНАМ (синдром тестикулярной феминизации) — заболевание, обусловленное наследственной нечувствительностью периферических тканей к действию андрогенов у плода с генетическим и гонадным мужским полом, в результате чего развивается женский фенотип.

Исторические данные. Заболевание впервые описано Гольдбергом и Максвеллом в 1948 г., а в 1953 г. — Моррисом.

Этиология. Причина заболевания — генная мутация. Заболевание передается по наследству (по рецессивно-аутосомному типу) от женщин.

Патогенез. В основе патогенеза синдрома тестикулярной феминизации лежит генетиче-

ская нечувствительность периферических тканей к действию андрогенов при сохраненной чувствительности к эстрогенам. В результате этого уже в период эмбрионального развития не проявляется маскулинизирующее действие тестикулярных андрогенов, и наружные гениталии сохраняют нейтральное (женское) строение. Наличие Y-хромосомы определяет развитие яичек, секреторных фактор регрессии мюллеровых протоков. В связи с этим матка и маточные трубы не развиваются. Яичники отсутствуют. Признаки феминизации четко выявляются в пубертатный период, что обусловлено несколько повышенной секрецией эстрогенов яичками вследствие усиленной секреции гонадотропных гормонов. Нечувствительность к андрогенам при полной форме синдрома тестикулярной феминизации в пубертатный период проявляется отсутствием вторичного оволосения.

Патологическая анатомия. Гистологически при биопсии яичек обычно отмечают атрофию и гиалинизацию семенных канальцев. Сперматогенез в них отсутствует. Часто встречается значительное разрастание glanduloцитов яичка. В сустентоцитах нередко отмечают многочисленные аденомы.

Клиническая картина. В зависимости от выраженности феминизации выделяют полную и неполную форму синдрома. При полной форме синдрома телосложение женское. Молочные железы развиты хорошо. Оволосение на лобке и в подмышечной области отсутствует. Наружные половые органы женские, малые половые губы гипоплазированы. Влагалище достаточно глубокое, узкое, заканчивается слепо. Яичники отсутствуют. Яички чаще расположены в паховых каналах, в толще половых губ, иногда в брюшной полости. Психика женская.

При неполной форме синдрома тестикулярной феминизации телосложение интерсексуальное. Молочные железы недоразвиты. Оволосение по женскому типу. Умеренная маскулинизация наружных половых органов (гипертрофия клитора). Влагалище короткое.

Лабораторные данные. Содержание тестостерона в крови соответствует таковому у мужчин, экскреция с мочой этиохоланолона, ан-

дростерона в норме, уровень эстрогенов может быть несколько выше нормы для мужчин.

Диагностические пробы. При исследовании хромосомного комплекса выявляется кариотип 46,XY. Половой хроматин отрицателен.

Лучевая диагностика. На УЗИ органов малого таза яичники и матка отсутствуют. Обнаруживают яички с локализацией у наружных отверстий паховых каналов или в больших половых губах, иногда в брюшной полости.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома тестикулярной феминизации устанавливают на основании женского фенотипа при наличии мужских гонад, а также данных обследования (отсутствие матки УЗИ/КТ), исследования полового хроматина (отрицательный) и хромосомного комплекса (46,XY).

Синдром тестикулярной феминизации дифференцируют от синдрома Рокитанского—Кюстнера и нарушений полового развития у девочек. При синдроме Рокитанского—Кюстнера также бывают женский фенотип, первичная аменорея, укорочение влагалища, отсутствие матки, однако половое оволосение хорошо выражено, половой хроматин положительный, кариотип 46,XX, имеются нормальные яичники. При интерсексуальном развитии наружных гениталий, нормальное развитие женских вторичных половых признаков, нормальные менструации и положительный половой хроматин исключают синдром нечувствительности к андрогенам.

Лечение. Обычно лечение ограничивается хирургическим созданием искусственного влагалища или его расширением консервативным или оперативным путем. Учитывая склонность яичек к злокачественному перерождению, рекомендуют их оперативное удаление, особенно в тех случаях, когда они расположены интраабдоминально. После кастрации назначают заместительную терапию половыми стероидами в течение всего периода, соответствующего репродуктивному возрасту.

При синдроме неполной тестикулярной феминизации проводят в раннем детском возрасте коррекцию наружных гениталий и гонадэктомию.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. Паспортный пол больным устанавливают женский.

СИНДРОМ РЕЙФЕНШТЕЙНА — заболевание, характеризующееся генетически детерминированной частичной резистентностью к андрогенам.

Этиология и патогенез. Считают, что заболевание обусловлено мутацией гена *Xcen-q22*, заключающейся в замещении одной аминокислоты в стероидсвязывающем домене рецепторов андрогенов Gly743 на Val. Вследствие этого происходит нарушение взаимодействия андрогенов с рецепторами, в результате чего возникает резистентность к андрогенам. Заболевание наследуется X-сцепленно рецессивно.

Патологическая анатомия. Отмечают аномалию развития мочеиспускательного канала (гипоспадия). При гистологическом исследовании ткань яичка покрыта выраженной белочной оболочкой. В интерстициальной ткани находят зрелые гиперплазированные клетки Лейдига, в цитоплазме которых содержится липофуцин.

Клиническая картина. Обычно больные нормостеники. Отмечают выраженную гинекомастию. Половой член уменьшен в размере и искривлен книзу, что обусловлено короткой уздечкой. Развитие мошонки нормальное. Часто крипторхизм. На лице, в подмышечных областях оволосение скудное, а на лобке удовлетворительное по женскому типу. Часто к 30 годам кожа лица становится старческой (геродермия). Костный возраст соответствует паспортному.

Лабораторные данные. В крови содержание ФСГ в пределах нормы или повышено, уровень ЛГ повышен. Уровень тестостерона на верхней границе нормы или выше ее. Содержание в крови дигидротестостерона в пределах нормы, а эстрадиола повышено. При исследовании хромосомного комплекса выявляют кариотип 46,XY, половой хроматин отрицательный.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз и дифференциальный диагноз синдрома Рейфенштейна устанавливают на основании клинической картины и лабораторных данных, включающих, в первую очередь, высокий уро-

вень в крови тестостерона, ЛГ при кариотипе 46,XY и отрицательном половом хроматине.

Лечение оперативное: выпрямление полового члена с ликвидацией гипоспадии, мастэктомия. Терапию андрогенами не назначают.

Прогноз. Больные остаются бесплодными.

СИНДРОМ НЕПОЛНОЙ МАСКУЛИНИЗАЦИИ — заболевание, характеризующееся наличием правильно сформированных обоих яичек, расположенных экстраабдоминально — в паховых каналах или в расщепленной мошонке.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания является дефект синтеза андрогенов или недостаточность фермента 5α -редуктазы, превращающего тестостерон в ДГТ. В связи с сохранением в эмбриональном периоде антимюллеровой активности яичек производные парамезонефральных протоков отсутствуют.

Классификация. В зависимости от степени андрогенизации выделяют евнухоидную и андронидную формы синдрома.

Клиническая картина. Наружные половые органы бисексуальные. У одних больных они более сходны с женским строением, у других — с мужским. Половой член недоразвит. Уретра открывается в урогенитальном синусе. Яички правильно сформированы и располагаются экстраабдоминально в паховых каналах (часто у их наружных отверстий) или в расщепленной мошонке — больших половых губах. Имеется «слепое» влагалище различной степени выраженности. Предстательная железа отсутствует. Внутренние половые органы мужские в виде придатка тестикула, семявыносящего протока и семенных пузырьков. Матка и яичники отсутствуют. При евнухоидной форме синдрома больные высокого роста с евнухоидными пропорциями тела. Молочные железы не развиты. Оволосение по женскому типу. Строение половых органов у них более сходное с женским. В пубертатный период симптомы вирилизации при этой форме синдрома или незначительны или отсутствуют. При андронидной форме ви-

рилизация наружных гениталий более значительная, чем при евнухоидной, однако полного развития мужских вторичных половых признаков не происходит. (Симптомы гипогонадизма остаются.)

Диагностические пробы. Кариотип 46,XY. Половой хроматин отрицательный.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз проводят с ВГКН и синдромом дисгенезии яичек. При синдроме неполной маскулинизации, в отличие от ВГКН, нет матки, яичников, кариотип 46,XY, половой хроматин отрицательный. В отличие от синдрома дисгенезии тестикул при синдроме неполной маскулинизации матка отсутствует, а влагалище укороченное и «слепое».

Лечение. При избрании женского пола создают искусственное влагалище.

Прогноз для жизни благоприятный. Больные остаются бесплодными. При рождении определяют пол, наиболее близкий по фенотипу.

Литература

- Болезни органов эндокринной системы: Руководство по внутренним болезням / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — С. 498–528.
- Возрастной андрогенный дефицит. — М.: Практическая медицина, 2006. — С. 206–240.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — С. 577–659.
- Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона // РМЖ. — 2006. — № 26. — С. 1932–1935.
- Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин // Медицинские новости. — 2007. — № 3. — С. 28–32.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 546–618.
- Доказательная эндокринология; пер. с англ. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 311–376.
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. — М.: Бином, 2011. — Кн. 2. — С. 65–237.

Глава 9

Синдромы множественных эндокринных неоплазий

В.О. Бондаренко

Множественные эндокринные неоплазии — группа синдромов, обусловленных наличием гиперплазии или опухоли более чем в двух различных эндокринных органах.

Понятие синдрома МЭН стало формироваться лишь в 50-е годы XX в. Клиницистами было отмечено наличие достаточно постоянно выявляемых сочетаний опухолей или гиперплазий ряда эндокринных органов. И хотя данных клинических наблюдений было небольшое количество, синдром приобрел ряд названий: множественный эндокринный аденоматоз, синдром множественных эндокринных опухолей, синдром с мультисистемной гиперфункцией эндокринных желез, полигландулярный аденоматоз эндокринной системы.

В клинической эндокринологии продолжают накапливаться другие сочетания заболеваний эндокринных органов, которые не вписываются в общепринятые синдромы множественной эндокринной неоплазии. Рассматривается возможность «синдрома наложения двух типов множественной эндокринной неоплазии». Поэтому не исключается появление других по генетическим изменениям и опухолевым сочетаниям синдромов множественной эндокринной неоплазии.

R. Thakker в 1998 г. назвал синдром МЭН синдромом двадцатого столетия. Можно про-

должить его фразу: «Множественная эндокринная неоплазия — это синдром двадцатого и двадцать первого веков».

По классификации ВОЗ (Лион, 2004) общепринятым является термин «синдром множественных эндокринных неоплазий».

Выделяют следующие три основных синдрома МЭН:

- *множественные эндокринные неоплазии I типа (МЭН I);*
- *множественные эндокринные неоплазии II типа (МЭН II или IIA);*
- *множественные эндокринные неоплазии III типа (МЭН III или IIB).*

Объединяющим для всех типов МЭН является обязательное наличие мутаций в генах. Большинство синдромов относятся к числу семейных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью наследственности.

Для МЭН I характерна мутация гена супрессии опухолей на 11-й хромосоме (11q13). Этот ген кодирует белок мэнин, регулирующий пролиферацию клеток — производных нервного гребня. Недостаточность мэнина приводит к гиперплазии, а отсутствие — к опухолевой трансформации этих клеток. Еще одна предполагаемая причина МЭН I — повышенный уровень фактора роста фибробластов в сыворотке

(фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию клеток параситовидных желез).

В основе синдрома МЭН II (МЭН IIA) лежат мутации протоонкогена *RET*. Генетическая причина МЭН II была впервые описана лишь в 1993 г. Ген *RET* (Rearranged during transfection) расположен в 10-й хромосоме и состоит из 20 экзонов. Ген функционирует в тканях человека, являющихся производными нервного гребешка (парафолликулярные C-клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечника, симпатические ганглии). Мутации затрагивают пять цистеиновых кодонов в экзоне 10 и два в 11-м экзоне. При МЭН III (МЭН IIB) выявляется мутация протоонкогена *RET* в кодоне 918 (экзон 16). Этот онкоген кодирует замену метионина на трионин, в результате чего происходит активация внутренней части такого же рецептора, как и при МЭН IIA.

Таким образом, все представленные в настоящее время синдромы МЭН обусловлены четко доказанными определенными генетическими нарушениями.

9.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (синдром Вермера)

Исторические данные. Синдром МЭН I впервые описал P. Wermer в 1954 г. Им была представлена связь гиперплазии околощитовидных желез, опухолей аденогипофиза и островково-клеточных опухолей поджелудочной железы у различных родственников.

Эпидемиология. Синдром Вермера — наиболее частая форма синдромов МЭН, характеризуется высокой степенью пенетрантности. Заболевание чаще проявляется между 20 и 40 годами. Распространенность синдрома колеблется от 0,02 до 0,2 случая на 1000 населения.

Клиническая картина. Основу синдрома Вермера (МЭН I) составляют:

- опухоли или гиперплазия околощитовидных желез (опухоли отмечаются у 25%, гиперплазия — у 75% пациентов);
- опухоли из островковых клеток поджелудочной железы (в большинстве наблюдений — гормонально-активные опухоли: га-

стринома — 54%, инсулинома — 21%, глюкагонома — 3%, ВИПома — менее 1% и др.);

- опухоли аденогипофиза (чаще всего гормонально-неактивные).

Клинические проявления синдрома Вермера зависят от функционального состояния «заинтересованных» эндокринных желез. Наиболее часто развивается гиперпаратиреоз. Функционально активные опухоли поджелудочной железы занимают второе место по клиническим проявлениям — гастринома, инсулинома, глюкагонома, вилома. Затем следуют проявления поражения гипофиза.

Кроме этого, синдром Вермера иногда может сочетаться с так называемыми ассоциированными опухолями коры надпочечников (около 40% случаев, гормонально-неактивные доброкачественные аденомы), заболеваниями щитовидной железы (20% аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, реже рак, за исключением медуллярной карциномы). Встречаются карциноидные опухоли, липомы.

Гиперпаратиреоз, который развивается при синдроме Вермера, клинически не отличается от спорадических форм заболевания (см. соответствующие главы).

Инструментальные исследования при гиперпаратиреозе включают в различных сочетаниях: УЗИ в сочетании с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), радиоизотопную скинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), аспирационную пункцию тонкой иглой (АПТИ) под контролем УЗИ, крайне редко — селективную флебографию с забором крови из яремных вен для определения уровня паратгормона.

При УЗИ аденома ОЩЖ в большинстве наблюдений располагается под долей щитовидной железы, отделена от нее собственной тонкой капсулой, имеет овальную форму. Опухоль достаточно однородная, с гипоехогенной эхоструктурой (рис. 9.1, см. вклейку).

При злокачественных аденомах отмечается умеренная неоднородность ткани опухоли (рис. 9.2, см. вклейку).

ЦДК дополняет УЗИ и позволяет оценить кровообращение в опухоли, проводить дифференциальную диагностику между аденомой

ОЩЖ и сосудом, выявлять источник кровотечения (рис. 9.3, см. вклейку).

МСКТ уступает по информативности УЗИ при типичном расположении опухоли и проводится в случаях предполагаемого расположения аденомы ОЩЖ за трахеей или в средостении (рис. 9.4, см. вклейку). При этом правильное изучение артериальной и венозной фазы при проведении МСКТ позволяет выявлять небольшие аденомы ОЩЖ.

АПТИ под контролем УЗИ используется лишь при рецидиве или предполагаемом злокачественном поражении ОЩЖ (рис. 9.5). Цитологическая верификация аденом ОЩЖ крайне затруднительна в связи со схожестью морфологических изменений при аденоме ЩЖ.

Селективная флебография с отдельным забором крови из вен щитовидной железы с определением уровня паратгормона при первичном гиперпаратиреозе проводится крайне редко. Основное показание для ее использования — оценка функциональной активности всех гиперплазированных ОЩЖ.

Хирургическое удаление аденомы или гиперплазированных ОЩЖ является основным методом лечения первичного гиперпаратиреоза при синдроме МЭН. Эффективность операций различная и зависит от первичной субстанции (опухоль или гиперплазия ОЩЖ), приведшей к заболеванию.

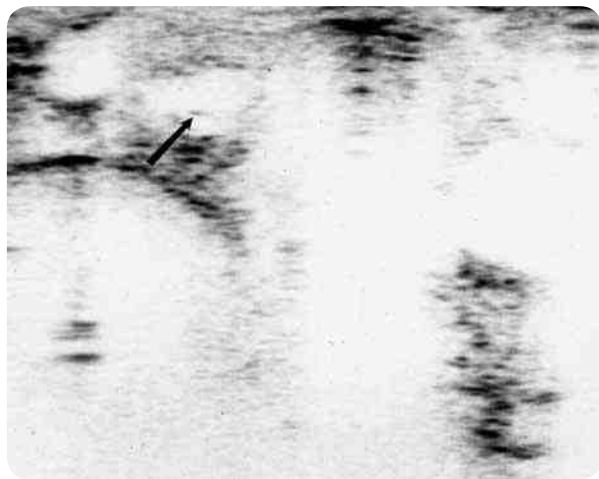


Рис. 9.5. АПТИ аденомы ОЩЖ (стрелкой отмечен кончик иглы)

При аденоме проводится ее удаление с помощью цервикотомического разреза.

Возможно также видеоассистированное удаление аденомы ОЩЖ. При этом камера может устанавливаться через разрез над аденомой или через отдельный прокол в зоне вырезки грудины.

Необходимо отметить, что при синдроме Вермера после удаления одной ОЩЖ возможно развитие гиперплазии или аденомы в другой железе. Поэтому в последних Международных клинических рекомендациях по ведению пациентов с синдромом Вермера советуют удалять все околощитовидные железы с последующей аллотрансплантацией части одной из них (на предплечье или бедро). Это позволяет избежать развития гипопаратиреоза в послеоперационном периоде, а в случаях рецидива — удалить опухоль с уже известного места, не подвергая пациента повторной операции на шеи в условиях спаечного процесса с высоким риском повреждения возвратного гортанного нерва.

Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона) занимает первое место по частоте островково-клеточных гормонально-активных опухолей при синдроме Вермера.

При синдроме Вермера в 80% случаев гастриномы множественные, локализуются в так называемом треугольнике гастриномы и являются злокачественными. Границами тре-



Рис. 9.6. Треугольник возможного расположения гастрином

угольника являются: место слияния пузырного и общего желчного протока — сверху; точка между средней и нижней третями двенадцатиперстной кишки — снизу; область соединения головки и тела поджелудочной железы — медиально (рис. 9.6).

При внепанкреатической локализации 40% гастрином расположены в двенадцатиперстной кишке. При спорадической, как правило, одиночная гастринома в 60% случаев локализуется в теле или хвосте поджелудочной железы. При этом в литературе представлены также крайне редкие локализации гастрином: сердце, кожа, яичники, легкие.

Для гастрином характерны множественные или одиночные, но достаточно глубокие (1,5–2 см) пенетрирующие язвы (рис. 9.7, см. вклейку).

Часто гастрофагодуоденоскопия проводится после различных резекций желудка. Необходим тщательный осмотр всех возможных участков двенадцатиперстной кишки, где крайне редко можно выявить и удалить одиночную гастриному.

В отличие от визуализации инсулиномы обычное УЗИ малоэффективно при выявлении гастриномы вне поджелудочной железы. Однако это возможно с помощью эндоскопического трансгастрального УЗИ. Трансгастральное УЗИ позволяет визуализировать гастриномы от 4 мм в поперечнике (рис. 9.8, см. вклейку).

КТ или МСКТ с непрямой ангиографией и 3D-реконструкцией изображения является наиболее информативным методом визуализации как одиночных, так и множественных гастрином, располагающихся в поджелудочной железе (рис. 9.9).

Сцинтиграфия при синдроме Золлингера–Эллисона основана на использовании радиоактивного маркера — ^{111}In -октреотида, который визуализирует зоны, насыщенные рецепторами соматостатина. При этом сцинтиграфия не является первичным методом визуальной диагностики гастрином, а используется как уточняющий метод в сложных диагностических случаях, особенно при подозрении на множественные гастриномы и метастазы. Верификация гастрином составляет более 70% (рис. 9.10). Сцинти-

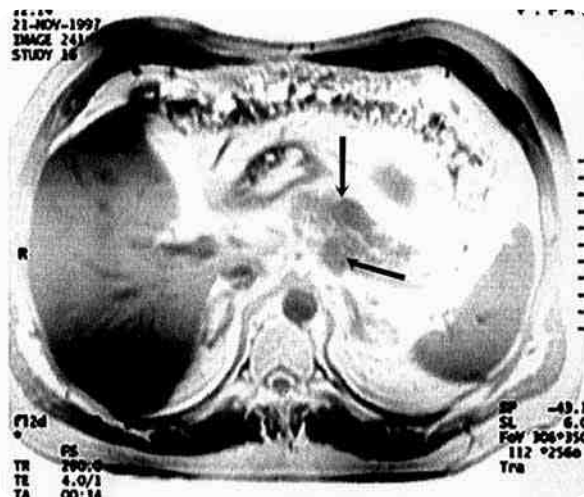


Рис. 9.9. КТ двух гастрином тела поджелудочной железы в режиме контрастного усиления

графия выявляет до 50% гастрином, которые не установлены с помощью эндоскопии, УЗИ и МСКТ.

Чувствительность сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом определяется размером опухоли и ее активностью. Опухоли размером от 2 см и больше определяются в 87% наблюдений, менее 2 см в 35%.

Ангиография брюшного отдела аорты с селективной артериографией поджелудочной же-

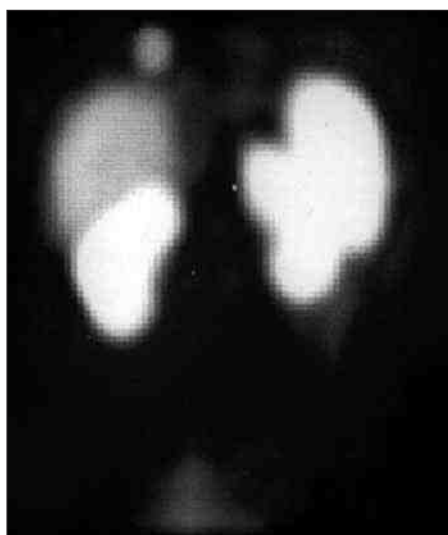


Рис. 9.10. Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом при гастриноме в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки

лезы, как и забор крови из портальной системы проводится в основном у пациентов со sporadической одиночной гастриномой и редко используется у больных с синдромом Вермера.

Лечение больных с гастриномой при синдроме МЭН I (синдром Вермера) представляет собой более сложную задачу для хирурга. Из-за множественности опухолей и их, как правило, внепанкреатической локализации адекватное хирургическое лечение практически невозможно.

До сегодняшнего дня продолжают дискутироваться и используются два подхода. Первый подход — использование антипролиферативной терапии без операции. (Настоятельно рекомендуется подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования морфологическую структуру гастриномы!)

Второй подход — лапаратомия с обязательным тщательным удалением всех визуализированных до и во время операции гастрином + дистальная панкреатэктомия. Дистальная панкреатэктомия выполняется как при наличии гастрином, так и без них (с профилактической целью). В случаях появления в последующем метастазов проводится антипролиферативная терапия.

Оценивать эффективность двух подходов к лечению множественных гастрином при синдроме Вермера сложно, так как объем клинических наблюдений незначителен.

Инсулинома. Эпидемиология. Инсулинома занимает второе место по частоте поражения островковых клеток поджелудочной железы при МЭН I. Регистрируется один случай на 1 250 000 человек.

Злокачественная трансформация опухоли наблюдается приблизительно в 10% случаев. При этом основными критериями злокачественности являются не размер образования, а наличие гистологических признаков инвазии опухоли в сосуды и метастазы. Большое значение имеет иммуногистохимическое подтверждение злокачественности инсулиномы. Клеточные признаки злокачественности инсулиномы крайне не характерны.

Женщины болеют чаще, чем мужчины (6/4). На сегодняшний день в литературе описано несколько более 2000 случаев инсулиномы.

Корреляции между вариантом клинического течения инсулиномы и степенью злокачественности не установлено.

Инструментальные методы диагностики. Для установления локализации опухоли используются следующие инструментальные методы: УЗИ с ЦДК, МСКТ, ангиография с селективной артериографией, сцинтиграфия, эндоскопическая эхотомография, чрезкожная чрезпеченочная портография с отдельным забором крови для определения уровня инсулина в различных отделах поджелудочной железы.

Результативность УЗИ в топической диагностике инсулином оценивается рядом исследователей по разному. При УЗИ инсулинома визуализируется в виде гипоэхогенного образования овальной или округлой формы с четкими контурами и однородной внутренней структурой (рис. 9.11, см. вклейку).

При этом возможности УЗИ не зависят от места локализации опухоли в поджелудочной железе. Сравнительная характеристика УЗИ и МСКТ показала, что в ряде наблюдений возможности УЗИ выше. Цветовое доплеровское картирование несколько уточняет паренхиматозный характер опухоли, однако значимой информативностью не обладает.

МСКТ обладает ограниченными возможностями в топической диагностике инсулином и уступает УЗИ. Это связано с тем, что при томографии ткань инсулиномы практически идентична ткани поджелудочной железы. Небольшие размеры опухоли не позволяют провести четкую дифференциацию образования даже при контрастном усилении.

Проведение аортографии с селективной артериографией, по нашим данным, является хотя и инвазивным, но наиболее информативным исследованием в диагностике инсулином поджелудочной железы.

При селективной артериографии в капиллярной фазе исследования инсулинома визуализируется скоплением контрастного вещества (симптом опухолевого пятна). Некоторые затруднения возникают при интерпретации ангиографических результатов, когда диаметр опухоли приблизительно соответствует поперечному срезу поджелудочной железы. При

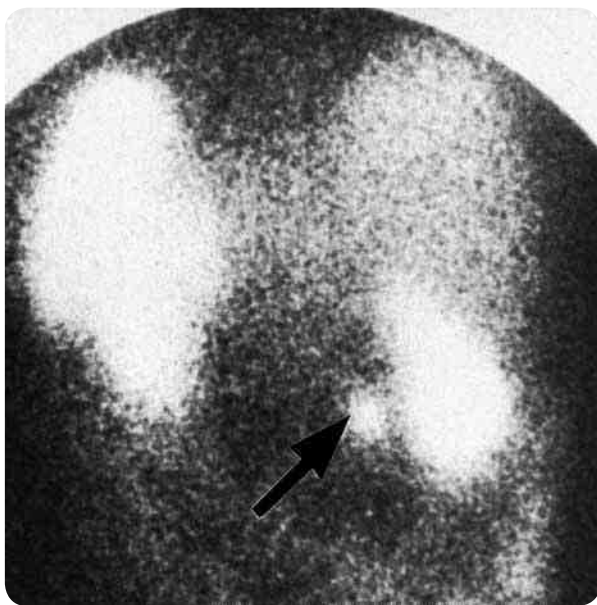


Рис. 9.13. Сцинтиграфия при инсулиноме хвоста поджелудочной железы

всем этом результативность ангиографии превышает 80% (рис. 9.12, см. вклейку).

При сцинтиграфии инсулином используется ^{111}In , который, как и при гастриноме, вводится в аналог соматостатина длительного действия октреотид. Радиофармпрепарат накапливается в опухоли, при этом отчетливо визуализируется как первичная опухоль, так и ее метастазы. Использование сцинтиграфии является максимально эффективным методом как при первичной визуализации инсулиномы, так и для контроля за радикальностью выполненного хирургического вмешательства (рис. 9.13, см. вклейку).

Эндоскопическое чрезжелудочное УЗИ — высокоинформативный метод визуализации инсулином. Как и при обычном УЗИ, инсулинома визуализируется в виде овального гипоэхогенного образования с тонкой четкой капсулой. Метод позволяет визуализировать опухоли от 3 мм в поперечнике. При этом возможно проведение пункции под контролем эндоскопа для получения морфологического материала для цитологического исследования.

Чрескожная чреспеченочная портография с селективным забором венозной крови для

определения инсулина — крайне инвазивная манипуляция и проводится лишь при неинформативности вышеперечисленных визуализирующих методик или после ряда неэффективных хирургических вмешательств. Метод заключается в пунктировании портальной вены через печень с последующим забором венозной крови катетером из различных отделов поджелудочной железы для определения уровня инсулина. Повышение уровня инсулина до 50% от системного является практически абсолютным критерием установления локализации опухоли.

Лечение. Основным методом лечения инсулиномы — хирургический. Объем операции во многом зависит от локализации, размеров и морфологической структуры опухоли.

Глюкагонома (опухоль Маллисона). При синдроме Вермера глюкагономы (как и гастриномы) в большинстве наблюдений множественные. Глюкагономы чаще крупные опухоли, диаметр может достигать 35 см.

К моменту установления диагноза 60% этих опухолей при синдроме МЭН I сопровождаются метастатическим поражением.

Доминирующим клиническим признаком глюкагономы является мигрирующая эритема, поэтому большинство больных на первом этапе становятся пациентами дерматологов.

Некротическая мигрирующая эритема характеризуется появлением группы пятен на теле, которые формируются в эрозии, а в последующем заживают, оставляя участки гиперпигментации. Эритема резистентна ко всем видам консервативной терапии, включая глюкокортикоиды. Отмечается цикличность ее появления (рис. 9.14, см. вклейку).

Топическая диагностика глюкагономы идентична инсулиноме и каких-либо отличий не имеет. При этом необходимо помнить, что для синдрома МЭН I характерны множественные глюкагономы. Как правило, глюкагономы располагаются в поджелудочной железе (рис. 9.15, см. вклейку).

Лечение — хирургическое. Учитывая, что при синдроме МЭН I глюкагономы, как правило, множественные — необходимо использовать интраоперационное УЗИ, позволяющее визуализировать образования в поджелудочной

железе от 3 мм в диаметре. Операцией выбора можно считать корпорокаудальную резекцию поджелудочной железы.

Прогноз зависит от стадии заболевания и распространенности процесса. Средняя продолжительность жизни пациентов с глюкагономами составляет около 7 лет. При злокачественной глюкагономе с метастатическим поражением печени продолжительность жизни не превышает 1 года.

ВИПома — одна из наиболее редких гормонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. В настоящее время описано не более 200 случаев данной патологии. Обычно они множественные.

Основное клиническое проявление опухоли — синдром Вернера—Моррисона, характеризующийся постоянной или интермиттирующей диареей, быстро приводящий больных к обезвоживанию.

К сожалению, большей частью больные с ВИПомой достаточно поздно осматриваются хирургами-эндокринологами, так как лечатся у инфекционистов. Неэффективное лечение приводит к быстрой гибели пациентов в результате метастазирования ВИПомы или обезвоживания с резкими электролитными нарушениями.

Лечение. Основа правильного лечения — операция с обязательной предоперационной подготовкой больного. Объем операции с учетом возможности множественных ВИПом — корпорокаудальная резекция поджелудочной железы. После операции уровень ВИП должен снизиться не менее чем на 50%.

При установлении метастазов в печень и лимфатические узлы возможно проведение антипролиферативной терапии (как и при множественных злокачественных гастриномах).

Прогноз. Срок выживаемости больных с метастазами ВИПомы в печень не превышает 15 мес.

РР-клеточная опухоль является крайне редким поражением поджелудочной железы. Опухоль продуцирует панкреатический полипептид и при этом не дает каких-либо клинических проявлений заболевания.

Верифицированные РР-клеточные опухоли составляют не более 10% всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

В диагностике РР-опухоли основная роль отводится определению уровня панкреатического полипептида в плазме крови. При РР-опухоли его уровень повышается в сотни раз (норма 2–80 пмоль/л). Инструментальная диагностика включает те же методы, что при визуализации инсулином или глюкагоном, так как в большинстве наблюдений РР-опухоль находят при поиске другой, более клинически проявляющейся нейроэндокринной опухоли.

Лечение только хирургическое. Учитывая, что опухоли многочисленны, проводится корпорокаудальная резекция поджелудочной железы. При выявлении метастазов в лимфатические узлы и печень последние удаляются. В последующем проводится химиотерапия.

Прогноз определяется течением основной опухоли, при которой выявлено повышение панкреатического полипептида.

Опухоли аденогипофиза. Опухоли передней доли гипофиза выявляются у 50% пациентов с синдромом Вермера. Примерно в трети случаев это гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Из гормонально-активных опухолей аденогипофиза наиболее часто диагностируются пролактиномы и соматотропиномы.

Пролактиномы составляют около 60% гормонально-активных опухолей гипофиза, определяемых при синдроме Вермера. Синдром гиперпролактинемии является третьим, наиболее частым клиническим симптомом синдрома МЭН I.

Лечение. Последовательность лечения больных с синдромом МЭН I строится на принципах, принятых для спорадически возникающих опухолей.

Например, если у больного установлено сочетание первичного гиперпаратиреоза (обусловленного аденомой ОЩЖ) и синдром Золлингера—Эллисона (вызванный одиночной гастриномой на слизистой двенадцатиперстной кишки), то возможно удаление гастриномы и сразу же удаление аденомы ОЩЖ. При невыясненной локализации гастриномы необходимо вначале подавить с помощью H_2 -блокаторов гиперсекрецию соляной кислоты, затем разрешить проблему с гиперпаратиреозом, а потом лечить гипергастринемия вплоть до проведения га-

стрэктомии (при невозможности обнаружения гастриномы).

Необходимо помнить, что, например, повышение уровня кальция при гиперпаратиреозе влияет на уровень соляной кислоты у больных с синдромом Золлингера—Эллисона.

Примеров различного сочетания опухолей и их поведения с учетом различного функционального состояния при синдроме Вермера может быть множество. Желательно соблюдать основной принцип лечения больных с многочисленными, часто злокачественными и гормонально-активными опухолями — удаление опухолей должно проводиться с учетом их угрозы для жизни больного. В любой ситуации подход к таким больным должен быть глубоко взвешенным и очень аккуратным.

9.2. Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа (МЭН II)

Все варианты синдрома МЭН II обусловлены мутациями протоонкогена *c-ret*.

Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа (МЭН IIA — синдром Сиппла)

Исторические данные. Классический синдром МЭН IIA был описан Сипплом в 1961 г. Синдром Сиппла является наиболее изученным и четко сформулированным множественным эндокринным заболеванием, причиной которого служат мутации в половых клетках и соматические мутации.

Клиническая картина включает в себя:

- *опухоли или гиперплазию околощитовидных желез* (выявляется у 50% больных);
- *медуллярный рак щитовидной железы* (100% больных);
- *феохромоцитомы надпочечников* (выявляются у 70% больных, у 84% — двусторонние опухоли);

Кроме синдрома Сиппла (основного в подгруппе синдромов типа IIA), в тип IIA включены следующие сочетания:

- а) семейный изолированный медуллярный рак щитовидной железы. При этом варианте

синдрома МЭН IIA редко встречаются иные опухоли эндокринных органов. Синдром обусловлен множественными мутациями в половых клетках и характеризуется высокой пенетрантностью;

- б) синдром МЭН IIA с первичным амилоидозом кожи. К классическому синдрому Сиппла добавляется амилоидоз кожи, проявляющийся красно-коричневыми высыпаниями между лопатками или на голенях, высыпания сопровождаются мучительным зудом;
- в) синдром Сиппла в сочетании с болезнью Гиршпрунга. Болезнь Гиршпрунга — врожденный аганглиоз или недостаток ганглиозных клеток в межмышечном (нервном) сплетении определенной зоны (чаще нисходящего отдела) толстой кишки.

Как было сказано выше, в основе синдрома Сиппла лежит мутация в 10-й хромосоме.

Поражения околощитовидных желез при синдроме Сиппла не отличаются от таковых при синдроме Вермера.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) выявляется практически у всех больных с синдромом Сиппла. Однако у части пациентов он устанавливается с помощью визуализирующих и морфологических методов обследования, а у ряда — лишь по результатам тщательного гистологического исследования удаленной ткани ЩЖ.

Медуллярный (С-клеточный) рак — опухоль из парафолликулярных клеток ЩЖ, основным продуктом секреции которых является кальцитонин. С-клетки являются нейроэндокринными клетками.

МРЩЖ — достаточно редкая злокачественная опухоль, составляет 5–13% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Заболевание встречается у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Спорадический МРЩЖ (80% всех медуллярных вариантов рака) проявляется унифокальной опухолью, чаще всего выявляемой у лиц старше 50 лет. Средний возраст больных с МРЩЖ при синдроме Сиппла меньше, чем при спорадической форме. В 10% МРЩЖ имеет место в семьях, где нет других проявлений эндокринной дисфункции; эта форма также передается как аутосомно-доминантный

признак и является компонентом МЭН III. В остальных 10% случаев медулярный рак как аутосомно-доминантный признак с полной пенетрантностью является составной частью МЭН II (IIA; синдром Сиппла) или МЭН III (IIB; синдром Горлина).

В отличие от спорадического МРЩЖ, наследственные медулярные карциномы характеризуются множественными фокусами роста и располагаются во всех трех отделах ЩЖ. МРЩЖ метастазирует лимфогенным путем; чаще, чем при других формах рака ЩЖ, поражаются загрудинные лимфатические узлы.

Клиническая картина медулярного рака независимо от его принадлежности не имеет каких-либо специфических симптомов.

Лабораторные данные. При подозрении на наличие у больного МРЩЖ необходимо исследование плазмы крови на уровень кальцитонина, который может повышаться в 1000 раз (норма до 29 пмоль/л). При этом столь значительное повышение уровня кальцитонина не сопровождается клинически выявляемыми нарушениями минерального обмена. Уровень кальцитонина является очень высокоспецифичным маркером МРЩЖ, и его определение показано всем пациентам с эхографически неблагоприятными опухолями ЩЖ.

Инструментальная диагностика. Ведущим методом визуализации изменений в щитовидной железе является УЗИ с ЦДК. При УЗИ медулярная карцинома имеет некоторые отличительные черты от других типов рака ЩЖ: опухоль визуализируется в большинстве наблюдений как образование округлой формы с гетерогенной, пятнистой структурой; такие визуальные изменения в узле характерны только для МРЩЖ и их можно охарактеризовать одним словом — узел типа «салями» (рис. 9.16, см. вклейку).

При ЦДК отмечается выраженный кровоток как по периферии, так и по центру образования (рис. 9.17, см. вклейку).

Кроме доплеровского картирования возможно использование энергетического доплера, улучшенного динамического потока. Данные исследования позволяют лучше объективизировать результаты комплексного УЗИ. Средние

размеры опухоли 1,5–2 см. При этом, в отличие от других форм рака ЩЖ, метастазы в лимфатические узлы более крупные (не менее 1,5 см в диаметре), со значительными гипоехогенными очагами распада.

Множественные очаги МРЩЖ при синдроме Сиппла обычно малых размеров и не имеют какого-либо отличия по эхоструктуре. УЗИ при выявлении опухоли должно дополняться АПТИ со срочным цитологическим исследованием полученного материала.

Цитологическая диагностика МРЩЖ высокоинформативна и специфична и не является сложной при интерпретации полученного материала. В препарате преобладают разрозненные клетки опухоли с выраженным полиморфизмом и наличием 2–3- и многоядерных клеток. В цитоплазме выявляется нежная розовая зернистость. При использовании специальной окраски обнаруживается амилоид. Именно розовая зернистость является признаком, позволяющим с высокой специфичностью верифицировать МРЩЖ, так как это кальцитонин (в ткани медулярного рака уровень кальцитонина повышается в 10 000 раз).

Сцинтиграфия при МРЩЖ проводится лишь в случаях рецидива заболевания.

Лечение. При синдроме Сиппла или семейной форме МРЩЖ независимо от числа и размеров узлов в ЩЖ должна быть произведена тиреоидэктомия с обязательным удалением клетчаточных пространств и лимфатических узлов с обеих сторон от ЩЖ и обязательное удаление лимфатических узлов верхнего переднего средостения. Именно такой объем вмешательства обеспечивает пациентам гарантию радикальности операции.

Если при комплексной диагностике изменений в ЩЖ не выявлено, а установлена мутация протоонкогена *RET*, пациенты нуждаются в проведении профилактической тиреоидэктомии. Морфологическое исследование удаленных щитовидных желез без макроскопических изменений у пациентов с синдромом Сиппла в 66% выявило микроскопические и макроскопические фокусы МРЩЖ.

При рецидиве заболевания необходимо проведение повторной операции в объеме тиреоид-

эктомии с обязательным удалением лимфатических узлов шеи и верхнего переднего средостения. Частичные резекции при МРЦЖ (даже в случаях спорадического поражения) должны быть полностью исключены из практики хирурга-эндокринолога.

Прогноз при МРЦЖ полностью зависит от своевременного проведения и правильно выбранного объема операции. Пятилетняя выживаемость при радикальной операции — около 90%.

Феохромоцитома является основным компонентом синдрома МЭН II (синдрома Сиппла); ее выявление у пациента молодого возраста заставляет начать комплексное обследование для исключения синдрома МЭН.

Из всех случаев феохромоцитом примерно 10% являются составной частью синдрома МЭН, при этом характерно двустороннее поражение (рис. 9.18).

Злокачественные феохромоцитомы при синдроме множественной эндокринной неоплазии и при спорадических случаях встречаются с одинаковой частотой.

Феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН IIA имеет более выраженную клиническую симптоматику в виде проявлений постоянной или пароксизмальной формы гипертензии. Соотношение пароксизмальной и постоянной

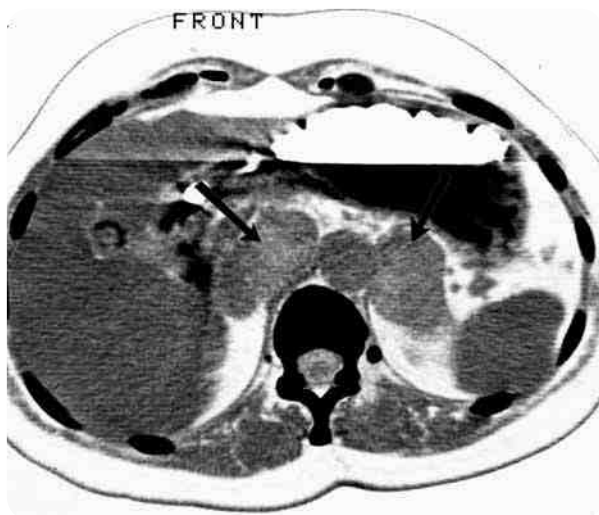


Рис. 9.18. КТ двусторонних феохромоцитом (отмечены стрелками) при синдроме Сиппла

гипертензии составляет 6:1 (при спорадических формах феохромоцитом — 3:2).

На сегодняшний день МСКТ в сочетании с 3D-реконструкцией изображения и непрямой ангиографией является основным методом топической визуализации хромоаффиномы, расположенной как в надпочечниках, так и других структурах, содержащих хромоаффинную ткань. С помощью МСКТ устанавливается локализация опухоли, ее размеры, определяются основные характеристики (плотность, однородность, четкость контуров, форму). Эти параметры позволяли косвенно судить о природе образования, взаимоотношении с близлежащими органами, распространенности патологического процесса.

На томограммах феохромоцитомы визуализируется в виде округлого образования с четкими контурами и капсулой, мягкотканой плотности. Степень неоднородности внутренней структуры опухоли зависела от наличия в ней участков некрозов, кровоизлияний, псевдокист. Плотность опухоли всегда положительна и колеблется от +36 до +53 НУ. Возможности 3D-реконструкции изображения и непрямая ангиография позволяют развернуть и смоделировать отчетливые взаимоотношения опухоли с близлежащими органами, особенно с сосудами (рис. 9.19, см. вклейку). Именно эти возможности на сегодняшний день практически вытеснили ангиографию как метод топической диагностики феохромоцитомы.

Возможности МСКТ на сегодняшний день превышают результативность МРТ и являются «золотым стандартом» в визуализации феохромоцитомы.

Сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином — чувствительный и высокоспецифичный метод визуализации хромоаффинных опухолей надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации (рис. 9.20).

Кроме этого, сцинтиграфия позволяет определить степень распространенности процесса и косвенно предположить злокачественный характер хромоаффиномы. Однако следует учитывать, что лишь половина злокачественных феохромоцитом накапливает радиофармпре-



Рис. 9.20. Сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином при феохромоцитоме правого надпочечника

парат. Более перспективным можно считать использование ПЭТ с новыми специфичными радионуклидами — 6-(¹⁸F)-фтордопамин, (¹⁸F)-дигидроксифенилаланин, (¹¹C)-гидроксиэфедрин, (¹¹C)-адреналин.

Ангиография является инвазивным методом исследования и должна проводиться по строгим показаниям. Сегодня ангиография с селективной артериографией используется как уточняющий распространенность процесса метод при двусторонних, множественных, гигантских феохромоцитомах или при рецидиве опухоли в зоне ранее проведенной операции.

Достаточно высокоинформативным является отдельный забор крови из различных отделов нижней полой вены с определением содержания метанефрина и норметанефрина. Эта методика используется в случаях двустороннего поражения (при опухолях менее 4 мм в обоих надпочечниках), а также при подозрении на венадпочечниковую локализацию хромоффинемы, когда другие топические методы не по-

зволяют отчетливо визуализировать опухоль. Забор крови осуществляется из бифуркации нижней полой вены, правой надпочечниковой, левой почечной и печеночных вен.

Лечение пациентов с феохромоцитомой требует тесного сотрудничества различных специалистов. Хирургическое удаление надпочечника с опухолью является основным методом лечения. При одиночной небольшой опухоли выполняется эндовидеохирургическая (из лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступа) адреналэктомия. При локализации хромоффинем в двух надпочечниках или в симпатических ганглиях используется верхне-несрединная лапаротомия или двуподреберный доступ.

Прогноз. Пятилетняя выживаемость с доброкачественными опухолями составляет 95%, со злокачественными опухолями — 44%.

Течение феохромоцитомы у больных с синдромом МЭН ПА более тяжелое по сравнению со спорадическими опухолями.

Синдром множественной эндокринной неоплазии III типа (МЭН ПБ — синдром Горлина)

Клиническая картина. Синдром Горлина представляет собой сочетание классического синдрома Сиппла (т.е. феохромоцитома + МРЩЖ + + первичный гиперпаратиреоз) с нарушениями опорно-двигательного аппарата и невриномами слизистых оболочек. Поражения опорно-двигательного аппарата проявляются в виде телосложение по типу синдрома Марфана (рис. 9.21, см. вклейку), искривлениями позвоночника и грудной клетки, полой стопой, вывихами бедер, арахнодактилией. Невриномы в основном поражают слизистую губ, языка, щек (рис. 9.22, см. вклейку); возможно поражение слизистой 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.

Лечение. Принципы лечения достаточно сложны и должны четко учитывать опасность того или иного поражения при синдромах МЭН.

Каждый случай должен рассматриваться индивидуально. Иногда необходимо удалить гормонально-активную опухоль, не являющуюся злокачественной (например, инсулиному) а затем провести операцию по поводу папиллярного рака щитовидной железы. В другой ситуации сначала при помощи α -адреноблокаторов стабилизируют состояние у больного с феохромоцитомой и затем проводят тиреоидэктомию по поводу медулярного рака.

Прогноз. Синдром Горлина диагностируется в молодом возрасте, продолжительность жизни пациентов сокращена (часто до 30 лет), течение феохромоцитомы более тяжелое по сравнению со спорадическими случаями и синдромом Сиппла. Поражение околощитовидных желез при МЭН IIВ встречается реже, чем при синдроме Сиппла.

Литература

- Браверман Л.И.* Болезни щитовидной железы / Пер. с англ. В.И. Кондора, Т.О. Черновой. — М.: Медицина, 2000. — 416 с.
- Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. — СПб., 2001. — 398 с.
- Болезни органов эндокринной системы: Руководство по внутренним болезням / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — 564 с.
- Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А.* Феохромоцитома. — М.: Практическая медицина, 2005. — 216 с.
- Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А.* Эндокринная хирургия. — М., 2011. — 338 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 630 с.
- Кузин Н.М., Егоров А.В.* Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Медицина, 2001. — 206 с.
- Куликов Л.К., Калинин А.П., Привалов Ю.А.* Доступы к надпочечникам. — М.: Медицина, 2003. — 172 с.
- Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
- Петров С.В., Райхлин Н.Т.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2004. — 452 с.
- Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. и др.* Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. — Иркутск, 1999. — 206 с.
- Clark O., Quan-Yang Duh.* Textbook of endocrine surgery. — Philadelphia, 1997. — 688 p.
- Clark O. et al.* Endocrine tumors. Atlas of Clinical Oncology. — London, 2003. — 252 p.
- Sipple J.H.* The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. — 1961. — Vol. 31. — P. 163–166.
- Solcia E., Capella C., Kloppel G.* Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology. — Maryland, 1997. — 723 p.
- Thakker R.* Multiple endocrine neoplasia — syndromes of the twentieth century (editorial, comment) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83 (8). — P. 2617–2620.
- Tumors of Endocrine Organs (Pathology & Genetics) WHO. — Lyon, 2004. — 320 p.
- Weintraub B.* Molecular endocrinology (Basis Concept and Clinical Correlations). — 1995. — 493 p.
- Wohllk N., Cote G.J., Evans D.B. et al.* Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2 // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1996. — Vol. 25. — P. 1–25.

Глава 10

Синдромы полигландулярной недостаточности

Л.Н. Самсонова

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) — группа генетически обусловленных аутоиммунных заболеваний, проявляющихся множественной эндокринной недостаточностью.

Исторические данные. В 1956 г. Whitaker впервые описал синдром, включающий кандидоз, гипопаратиреоз и надпочечниковую недостаточность, который позднее получил название АПС 1-го типа.

В 1997 г. был картирован ген *AIRE* (*Autoimmune Regulator*), мутации в котором приводят к формированию АПС 1-го типа.

В 1926 г. M.V. Schmidt описал синдром, включающий хронический тиреоидит и первичную надпочечниковую недостаточность, который позднее получил название АПС 2-го типа.

В 1964 г. Карпенгер с соавт. описали уже известный синдром Шмидта в сочетании с СД 1.

Эпидемиология. АПС 1-го типа (аутоиммунная полиэндокринная кандидо-эктодермальная дистрофия — APESED, или кандидополиэндокринный синдром — MEDAC) является редким заболеванием. Распространенность АПС 1-го типа варьирует от 1:9000 среди популяции иранских евреев до 1:10 млн в Японии.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа более распространенное, но ме-

нее изученное, чем АПС 1-го типа, заболевание. Встречается с частотой 1:20 000 населения.

Этиология и патогенез. АПС 1-го типа является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе заболевания лежат мутации аутоиммунного гена-регулятора, расположенного на длинном плече 21 хромосомы (21q22.3).

Ген *AIRE* кодирует ядерный протеин, экспрессированный преимущественно в эпителиальных антигенпредставляющих клетках тимуса, где играет важную роль в центральной индукции иммунологической толерантности.

Описано несколько десятков мутаций гена *AIRE*, включающих точечные, инсерции, делеции и др. Несмотря на то что для каждой популяции характерна какая-то одна мутация гена *AIRE* (для российской популяции — *R257X*), четких корреляций генотипа с клинической картиной заболевания нет.

Патогенез многих проявлений этого синдрома неясен, но мутации гена *AIRE* проявляются иммунодефицитом с развитием аутоиммунной агрессии против ткани эндокринных желез и нарушением клеточной иммунной реакции против *Candida albicans* вплоть до полной анергии.

У пациентов с АПС 1-го типа обнаруживаются антитела к большинству эндокринных

желез, вовлеченных в патологический процесс: антитела к СУР21 (к надпочечникам), СУР17 и Р450scс (к надпочечникам и гонадам), стероидпродуцирующим клеткам (к гонадам), ТПО и рецептору ТТГ (к щитовидной железе), GAD, IA-1-тирозину, инсулину и карбоксипептидазе (к β -клеткам поджелудочной железы).

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа в большинстве случаев встречается спорадически, но бывают и семейные случаи заболевания. Генетическими маркерами предрасположенности к данному заболеванию являются HLA-DR3 (характерные для аутоиммунных тиреопатий) и HLA-DQB1 (характерные для аутоиммунного инсулита).

Патологическая анатомия. Макроскопически пораженные железы внутренней секреции при АПС 1-го типа чаще уменьшены в размерах.

Гистологически железы внутренней секреции, как правило, атрофированы, большей частью их ткань разрушена, выражена обширная воспалительная и мононуклеарная инфильтрация.

При АПС 2-го типа макроскопическая и гистологическая картина такая же, как и при АПС 1-го типа.

Классификация. На основании клинических и иммуногенетических особенностей, согласно предложенной Neufeld в 1980 г. классификации, выделяют АПС 1-го, 2-го и 3-го типов.

Принципиальным отличием АПС 1-го и 2-го типов от АПС 3-го типа является то, что основным компонентом первых двух синдромов является аутоиммунный аденопит, значимо ухудшающий течение и прогноз этих заболеваний. В то время как АПС 3-го типа характеризуется сочетанием аутоиммунного тиреоидита с аутоиммунным поражением других эндокринных желез за исключением надпочечников.

Клиническая картина. АПС 1-го типа, как правило, дебютирует в первую декаду жизни ребенка. В подавляющем большинстве случаев первым признаком заболевания является слизисто-кожный кандидоз, дебютирующий в первые два года жизни ребенка. При этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтей, ногтей,

ногтей, реже встречается поражение ЖКТ, дыхательных путей. Кандидоз в основном носит хронический характер, но хорошо поддается системной противогрибковой терапии.

На фоне хронического слизисто-кожного кандидоза, как правило, в дошкольном возрасте, появляются классические признаки гипопаратиреоза, а в школьном возрасте — первичная надпочечниковая недостаточность.

В редких случаях отмечается иной порядок появления симптомов заболевания. Симптомы заболевания появляются постепенно, диапазон времени от появления одного до другого симптома может составлять до десятка лет. Однако чем раньше появляется первый классический симптом заболевания, тем быстрее формируются другие признаки болезни.

Помимо классических симптомов заболевания, у пациентов с АПС 1-го типа может иметь место аутоиммунное поражение и других желез внутренней секреции в сочетании с различной аутоиммунной неэндокринной патологией (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Клинические проявления АПС 1-го типа

Компоненты АПС 1-го типа	Частота, %
<i>Основные компоненты</i>	
Слизисто-кожный кандидоз	73–100
Аутоиммунный гипопаратиреоз	76–93
Аутоиммунный аденопит	68–100
<i>Дополнительные компоненты</i>	
Аутоиммунный орхит/оофорит	7–72
Сахарный диабет 1-го типа	2–23
Аутоиммунные тиреопатии	2–18
Аутоиммунный гипопит	7
<i>Аутоиммунная патология других органов и систем</i>	
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Аутоиммунный гепатит	13–20
Мальабсорбция	15–22
Пернициозная анемия	11–31
<i>Кожа и ее придатки</i>	
Витилиго	8–26
Алопеция	27–40
<i>Орган зрения</i>	
Кератоконъюнктивит	2–22

Клиническая картина АПС 2-го типа включает сочетание аутоиммунного адреналита с аутоиммунной тиреопатией (синдром Шмидта) или с сахарным диабетом 1-го типа (синдром Карпентера) и другие органоспецифические заболевания аутоиммунного генеза (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Клиническая картина АПС 2-го типа

Компоненты АПС 2-го типа	Частота, %
<i>Основные компоненты</i>	
Аутоиммунный адреналит	80–100
Аутоиммунная тиреопатия	69–97
Сахарный диабет 1-го типа	35–52
<i>Дополнительные компоненты</i>	
Аутоиммунный орхит/оофорит	4–16
<i>Аутоиммунная патология других органов и систем</i>	
Витилиго	5–50
Пернициозная анемия	16
Миастения	20–30

Полная триада симптомов наблюдается не более чем в 10% случаев.

Аутоиммунные тиреопатии в 95% случаев представлены хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и лишь в 5% случаев — диффузным токсическим зобом.

АПС 2-го типа, как правило, дебютирует на 2–4-й декаде жизни, определенного порядка появления признаков заболевания нет.

Диагноз. Классическая триада, описанная Whitaker в 1956 г., по-прежнему основной критерий диагностики АПС 1-го типа.

Достаточно хотя бы двух, а при наличии родственника первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа даже одного из 3 классических признаков, чтобы клинически диагностировать данную форму патологии.

Предикторами развития аутоиммунного адреналита (основной компонент синдрома) является повышенный уровень антител к ключевым ферментам стероидогенеза в коре надпочечников.

Для аутоиммунного адреналита в рамках АПС 1-го типа характерно повышение антител к P450_{sc}.

Предиктор развития аутоиммунного орхита и оофорита — повышенный уровень антител к стероидпродуцирующим клеткам гонад.

В случае если у пациента имеет место один из классической триады признаков, а другие причины заболевания исключены, проводится молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE*. В этих случаях вероятность выявления мутаций гена *AIRE* у пациентов, имеющих слизисто-кожный кандидоз или гипопаратиреоз составляет около 70%, а у пациентов, имеющих надпочечниковую недостаточность, — 30%.

Выявленная мутация гена *AIRE* подтверждает диагноз АПС 1-го типа и определяет необходимость динамического наблюдения за пациентом и лабораторного скрининга (по традиционному для каждой эндокринопатии алгоритму) не реже 1 раза в 6 мес. в целях своевременного выявления других составляющих синдрома и оценки адекватности проводимой терапии.

Основными критериями диагностики АПС 2-го типа являются наличие классических компонентов заболевания у одного пациента.

При этом аутоиммунный генез всех компонентов заболевания в обязательном порядке должен быть подтвержден традиционными лабораторными тестами.

Предиктором развития аутоиммунного адреналита (основной компонент синдрома) является повышенный уровень антител к ключевым ферментам стероидогенеза в коре надпочечников.

Для аутоиммунного адреналита в рамках АПС 2-го типа характерно повышение антител к CYP21 и CYP17.

Дифференциальный диагноз АПС 2-го типа проводится с АПС 1-го типа.

При проведении дифференциального диагноза помогают:

- указание на возраст дебюта заболевания (АПС 1-го типа, как правило, дебютирует в детском возрасте, а АПС 2-го типа — во взрослом состоянии);
- знание минимальных диагностических признаков АПС 1-го и 2-го типов;
- молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить мутации гена *AIRE* при АПС 1-го типа.

Лечение АПС 1-го типа — это полифармакотерапия, т.е. назначение заместительной гормональной терапии в соответствии с современными принципами лечения имеющихся компонентов заболевания.

Лечение АПС 2-го типа включает проведение в соответствии с современными принципами заместительной гормональной терапии всех компонентов заболевания.

При синдроме Шмидта ряд пациентов могут иметь повышенный уровень ТТГ. Генез повышения уровня ТТГ в крови — двоякий. С одной стороны, повышенный уровень ТТГ может отражать истинное снижение функции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите, с другой — быть высоконормальным или даже повышенным в условиях гипокортизолемии при аутоиммунном адреналите. В этих условиях старт терапии с препаратов левотироксина может привести к повышению клиренса кортизола и спровоцировать криз надпочечниковой недостаточности.

Вышеизложенное определяет строгую последовательность в назначении заместительной гормональной терапии у пациентов с синдромом Шмидта: всегда начинают с подбора адекватных доз глюкокортикоидами и только после этого, убедившись в том, что на фоне адекватной терапии глюкокортикоидными препаратами уровень ТТГ в сыворотке крови остается повышенным, назначают препараты левотироксина.

Прогноз. При несвоевременной диагностике и неадекватной терапии АПС 1-го типа прогноз неблагоприятный. Смертность при данном заболевании составляет 10–20%. Основными причинами смерти этой группы пациентов являются: карцинома слизистой полости рта, цирроз печени и печеночная недостаточность, криз надпочечниковой недостаточности, диабетическая кетоацидотическая кома, септицемия. Большинство пациентов практически полностью утрачивают работоспособность.

Однако возможность ранней диагностики и успехи в лечении отдельных компонентов заболевания позволяют улучшить не только длительность, но и качество жизни больных.

При АПС 2-го типа прогноз зависит от своевременности выявления компонентов заболевания и от адекватности проводимой заместительной гормональной терапии.

При условии раннего выявления заболевания и своевременного, адекватного лечения прогноз благоприятный.

Литература

- Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа: Пособие для врачей / Е.М. Орлова, Э.С. Кузнецова, В.А. Петеркова. — М., 2007. — 34 с.
- Детская эндокринология: Руководство для врачей / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. — М., 2006. — 600 с.
- Лавин Н. Эндокринология / Пер. с англ. В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
- Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю., Петеркова В.А. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2005. — № 5. — С. 22–26.
- Руководство по детской эндокринологии / Ч.Г.Д. Брук, Р.С. Браун. — М., 2009. — 352 с.
- Уитман Э. Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы // Thyroid International. — 2005. — № 1.
- Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction // Endocrinol. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 327–364.
- Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83 (4). — P. 1049–1055.
- Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of the iceberg? // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 137. — P. 225–233.
- Liston A., Gray D.H.D., Lesage S. et al. Gene dosage limiting role of Aire in thymic expression, clonal deletion, and organ-specific autoimmunity // J. Exp. Med. — 2004. — Vol. 200. — P. 1015–1026.
- Perheentupa J. APS-1/APECED: the clinical disease and therapy // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 295–320.

Глава 11

Ожирение

11.1. Краткие анатомофизиологические данные жировой ткани (В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Жировая ткань представляет собой скопление жировых клеток (адипоцитов). В жировой ткани находится примерно 95% жира всего организма, остальные 5% находятся во внутренних органах и костях. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань. Последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных ферментов. Бурая жировая ткань встречается в основном у детей и некоторых животных, у взрослых людей она обнаруживается в очень малом количестве или вообще отсутствует. Она играет важную роль в процессах термогенеза. Чаще всего бурая жировая ткань у человека локализуется вдоль аорты, крупных сосудов шеи, в средостении, вокруг надпочечников и почек, а также под кожей в межлопаточной и подмышечных областях.

Белая жировая ткань состоит из двух депо: подкожного и внутриабдоминального. Внутриабдоминальный жир включает в себя висцеральный или интраперитонеальный (сальниковый и брыжеечный) жир и ретроперитонеальные жировые массы, которые откладываются вдоль дорсальной поверхности кишечника и вентраль-

ной поверхности почек. Ретроперитонеальный жир составляет $\frac{1}{4}$ часть внутриабдоминального жира. Количество висцерального жира зависит от пола и возраста. Так, у молодых женщин подкожный жир преобладает над висцеральным. Это преобладание наблюдается до 60-летнего возраста, после которого у женщин отмечается отложение жира преимущественно внутриабдоминально, что связывают с повышением андрогенной активности в постменопаузе. У мужчин в основном накапливается висцеральный жир, и с возрастом его количество увеличивается.

Жировая ткань делится прослойками рыхлой волокнистой ткани на дольки различных размеров и формы. Между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани, тесно охватывают петлями группы жировых клеток. Богатое кровоснабжение жировой ткани играет важную роль в обеспечении клеточного метаболизма.

Способность накапливать жир — важная эволюционная предпосылка, закрепленная генетически и обеспечивающая выживание организма в условиях дефицита пищи. Жировая ткань — своеобразный энергетический банк.

При окислении 1 кг жира организм человека может получить до 9000 ккал энергии, что достаточно для восполнения энергетических затрат в течение 3 дней. Запасы углеводов в организме невелики и редко превышают 75 г или 300 ккал. У здорового человека жировая ткань составляет 10–20% массы тела. Основная масса жировых депо — триглицериды (70–90%). Кроме них жировая ткань содержит примерно 22% воды, 5,8% белка, 15 ммоль/кг калия.

В жировой ткани совершаются интенсивные процессы обмена веществ: синтез и гидролиз липидов, синтез жирных кислот, в том числе из углеводов; их этерификация в триглицериды или нейтральный жир; его депонирование и расщепление с образованием жирных кислот, используемых в энергетических целях. Содержание триглицеридов в адипоцитах зависит от баланса между поступлением их в клетку и мобилизацией. Ключевым регулятором накопления жира в различных жировых депо является липопротеинлипаза (ЛПЛ). Этот фермент синтезируется в адипоцитах, экспортируется в эндотелиальные клетки капилляров и воздействует на триглицериды, входящие в состав липопротеидов, богатых триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП). ЛПЛ расщепляет ТГ, вследствие этого выделяются СЖК, которые захватываются адипоцитами и этерифицируются в них до ТГ. В жировой ткани происходит не только накопление энергии в виде ТГ, но также и синтез жирных кислот *de novo*, переход глюкозы в СЖК и ТГ, встраивание пируватов и лактатов в жиры. В совокупности эти процессы носят название липогенеза. Активность ЛПЛ и уровень мРНК ЛПЛ у женщин выше в адипоцитах ягодичной области, в то время как у мужчин — в абдоминально-висцеральной, что, по-видимому, является причиной половых различий в распределении жира.

Вторая равноценная функция жировой ткани — мобилизация жира или липолиз. Липолиз — это гидролитическое разложение сложноэфирных соединений глицеридов с образованием СЖК и глицерина. Основными ферментами липолиза являются внутриклеточная триглицеридлипаза и гормончувствительная липаза. Освободившиеся в ходе липолиза

жирные кислоты поступают в кровь, а затем в печень. СЖК — очень подвижные переносчики энергии и главное топливо организма. В печени они либо реэтерифицируются до ТГ, либо включаются в состав β -липопротеидов. В составе последних жирные кислоты поступают в органы и ткани. Отложение и мобилизация жира в жировой ткани представляют собой активные процессы, которые зависят от уровня тканевого метаболизма. Все происходящие в ней реакции регулируются нервными и эндокринными факторами.

Адипоциты участвуют в регуляции тесного взаимодействия друг с другом и с другими клетками, как близко расположенными, так и отдаленными, осуществляя тем самым ауто-, пара- и эндокринные функции. Эти эффекты осуществляются через рецепторы адипоцитов, которые реагируют на различные эндокринные и паракринные сигналы, а также медиаторы вегетативной нервной системы. Так, липогенез и липолиз находятся под контролем гормональной и симпатической нервной системы. Инсулин является основным гормоном, повышающим активность ЛПЛ после приема пищи и подавляющим мобилизацию жира. Липолиз стимулируется факторами, повышающими активность аденилатциклазы в адипоцитах, что ведет к образованию цАМФ из АТФ. Особенно большое влияние на этот процесс оказывают катехоламины, воздействующие на β -адренорецепторы жировой ткани. Катехоламины — основные активаторы липолиза в адипоцитах через стимуляцию β -адренорецепторов (β_1 , β_2 , β_3) и инактивацию α_2 -адренорецепторов. В адипоцитах белой и бурой жировой ткани представлены β_1 , β_2 , β_3 -адренорецепторы. Последние находятся преимущественно в бурой жировой ткани, а β_2 -адренорецепторы — в белой жировой ткани. Висцеральная жировая ткань более чувствительна к катехолиндуцируемому липолизу и менее чувствительна к антилиполитическому действию инсулина по сравнению с подкожной. Это связано с высокой концентрацией β -адренорецепторов и низкой плотностью рецепторов к инсулину в висцеральных адипоцитах, что приводит к более быстрой мобилизации из них СЖК. В результате в висцеральном

жире происходит более активный обмен липидов, чем в других жировых депо. Кроме того, в висцеральных адипоцитах обнаружена высокая плотность рецепторов к глюкокортикоидам по сравнению с адипоцитами из других частей тела. Глюкокортикоидные гормоны регулируют дифференцировку, функцию жировой ткани и распределение жира. Кортизол влияет как на накопление, так и на мобилизацию жира. Он тормозит реализацию антилипидического действия инсулина в адипоцитах, преимущественно висцеральных. А также обладает перmissiveм действием на мобилизацию липидов, стимулируемую катехоламинами. Кортизол стимулирует кортизолзависимую ЛПЛ на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизолзависимая жировая ткань).

Жир как изолирующая ткань механически защищает различные органы, выполняет функцию теплоизолятора, участвует в процессах терморегуляции. Так, в экспериментах по определению энергетического баланса (у крыс в широком диапазоне температур окружающей среды регистрировали потребление пищи, двигательную активность и массу тела) было установлено, что высокая температура среды приводит к снижению потребления пищи и двигательной активности, а низкая — к гиперфагии и повышенной активности. Эти данные позволили сформулировать гипотезу о термостатической регуляции потребления пищи, согласно которой процессы энергетического баланса имеют тесную связь с процессами терморегуляции. Регуляция метаболизма жира — составная часть общей функциональной системы, определяющей оптимальный для организма уровень питания. Повышение уровня СЖК в крови во время голодания является сигналом, возбуждающим клетки пищевого центра и повышающим пищевую мотивацию.

Жировая ткань играет важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D), а также способна поглощать различные стероиды, включая половые гормоны, возможно, из-за их способности растворяться в жирах. Поэтому большинство половых стероидов предпо-

читительно концентрируется в адипоцитах, чем в плазме. Жир служит не только резервуаром, но и местом метаболизма половых стероидов. В жировой ткани происходит ароматизация андрогенов, в частности тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань способна сама производить значительное число гормонов и гормоноподобных пептидов, которые играют важную роль в поддержании многих физиологических процессов в организме. Открытие в конце 1950-х годов гормона лептина, который синтезируется в жировой ткани, позволило определить жировую ткань как эндокринный орган. Лептин, продуцируемый клетками белой жировой ткани, усиливает чувство насыщения, тем самым регулируя образование и накопление жировой ткани в организме. Лептин является антагонистом нейропептида Y, который выделяясь нейронами гипоталамуса, стимулирует чувство голода. Экспериментально доказано, что при нормальной массе тела лептин оказывает прямое тормозящее действие на синтез нейропептида Y в нейронах аркуатного ядра. Действуя как афферентный сигнал на гипоталамус, лептин является частью сложной системы, регулирующей прием пищи и расходование энергии в организме. Эффекты лептина не ограничиваются гипоталамусом и жировой тканью, а распространяются и на другие эндокринные органы — половые железы, щитовидную железу, надпочечники. Возможно он влияет на систему иммунитета и вегетативную нервную систему. Полагают, что лептин является пусковым фактором полового созревания, а также оказывает влияние на формирование мужского и женского фенотипа: у мужчин независимо от возраста уровень лептина ниже, чем у женщин.

В жировой ткани продуцируется ФНО- α , экспрессия которого наиболее выражена в висцеральных адипоцитах. ФНО- α снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, стимулирует липолиз и рост адипоцитов, опосредованно вызывает системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови, а также за счет влияния на образование других цитокинов. Так, ФНО- α

индуцирует экспрессию адипоцитами ИЛ-6. ИЛ-6 — провоспалительный белок, синтезируемый моноцитами/макрофагами, в меньшей степени фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками. Около 30% ИЛ-6 синтезируется жировыми клетками, и он соответственно классифицируется как адипокин. Адипоциты висцеральной области в большей степени секретируют ИЛ-6, чем подкожные. Его биологическая роль заключается в индукции восстановительных механизмов при воспалении и активации иммунной защиты. ИЛ-6 участвует в регуляции потребления жирных кислот адипоцитами путем подавления синтеза ЛПЛ, в синтезе белков, в стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышает активность свертывающей системы крови.

Клетками белой жировой ткани вырабатывается адипонектин, его физиологическая роль изучена недостаточно. Показано, что при повреждении артерий он накапливается в стенке сосуда, тормозит агрегацию моноцитов к эндотелию и может служить ангиопротектором при атеросклеротическом повреждении сосудов. В гепатоцитах этот адипокин угнетает ключевые ферменты глюконеогенеза, тем самым участвуя в подавлении продукции глюкозы. Адипонектин снижает внутриклеточный уровень триглицеридов за счет усиления окисления жирных кислот в печени и мышцах. В мышечных клетках адипонектин усиливает транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 на клеточную мембрану и соответственно усвоение глюкозы.

Жировая ткань является также источником PAI-1, который в большей степени, однако, синтезируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками. PAI-1 — ингибитор сывороточных протеаз и основной регулятор фибринолитической защиты. Он ингибирует тканевый активатор плазминогена, что уменьшает генерацию плазмина из плазминогена и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина. В регуляции выработки PAI-1 адипоцитами участвует ФНО- α . Синтез PAI-1 в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани.

Показано также, что жировая ткань принимает участие в синтезе протеинов ренин-анги-

отензиновой системы: ренина, ангиотензина II, АПФ. Ангиотензин II, образующийся в жировой ткани, стимулирует продукцию простагландина в адипоцитах, что, в свою очередь, способствует дифференцировке преадипоцита в адипоцит.

Адипоциты вырабатывают и ряд других биологически активных веществ: простагландины, инсулиноподобный фактор роста, адипсин, стимулирующий ацилирование протеин, недавно открытые и недостаточно изученные апелин и висфатин. Являясь источником целого ряда цитокинов, жировая ткань оказывается вовлеченной в реакции иммунитета (макрофагальная инфильтрация, выработка аутоантител и т.д.) и воспаления. Таким образом, жировая ткань — это не просто депо триглицеридов, а активно функционирующий орган.

11.2. Ожирение

(В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая)

Ожирение — гетерогенная группа болезней и патологических состояний, наследственных и приобретенных, общим и ведущим симптомом которых служит избыточное отложение жира в подкожной жировой клетчатке и других органах и тканях, сопровождающееся изменением функционального состояния различных органов и систем.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ожирение — это заболевание с высоким риском для здоровья. Ожирение способствует развитию и прогрессированию многих заболеваний, прежде всего СД 2, артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца. Заболевание уменьшает продолжительность жизни в среднем на 3–5 лет при небольшом избытке массы тела, до 15 лет — при выраженном ожирении. Фактически в двух случаях из трех смерть человека наступает от заболевания, связанного с нарушением липидного обмена и ожирением.

Согласно докладу комитета по ожирению ВОЗ, «избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голод и инфекционные заболевания».

Исторические данные. Впервые вопросы лечебного питания были изложены Гиппократом в его труде «Диетика». Проблеме ожирения и способам его лечения посвящены труды Диоклеса (IV в. до н.э.), Авиценны (более 1000 лет назад), Галена, Фальта, Ноордена и др. На протяжении столетий отношение к тучности было неоднозначным. С одной стороны, голодание и аскетизм признавались основным путем к достижению совершенства, с другой — ожирение было символом изобилия, богатства и даже красоты. Во многих художественных произведениях просматривается даже фетишизация ожирения (картины Рубенса, Рембрандта, Кустодиева и др.). В конце двадцатого века эти взгляды претерпели значительные изменения. Опубликовано много работ, посвященных жировому обмену, физиологии аппетита, метаболическим нарушениям при ожирении (Егоров М.Н. и Левитиский Л.М., 1964; Шурыгин Д.Я., 1980; Бюел Е.А. и др., 1985; Татонь Я., 1988; Reaven G.M., 1988). Появились новые данные о гормональной активности жировой ткани, патогенезе ожирения, лекарственные и хирургические методы лечения ожирения.

Эпидемиология. В настоящее время в мире насчитывается около 250 млн больных, страдающих ожирением, что составляет 7% всего взрослого населения планеты. В городах России по данным эпидемиологических исследований последнего десятилетия ожирением страдают 10–20% мужчин и 30–40% женщин трудоспособного возраста, а около 25% населения имеют избыточную массу тела. При этом эксперты ВОЗ предполагают двукратное увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г. по сравнению с 2000 г.

Рост заболеваемости ожирением отмечается практически во всех странах, что в первую очередь связывают с современным образом жизни, характеризующимся высококалорийным питанием и низкой физической активностью. На заболеваемость ожирением влияет также целый ряд факторов: демографические, социально-культурные, биологические, поведенческие. Так, в последние годы отмечается нарастание темпов ожирения среди населения тех стран,

которые буквально за последние несколько десятилетий прошли в своем развитии путь от племенного до современного образа жизни (например, острова Микронезии). Рост заболеваемости ожирением отмечается в Китае и Японии, где до недавнего времени распространенность этого заболевания была очень низкой.

Практически повсеместно женщины болеют ожирением чаще, чем мужчины. Причем частота и степень выраженности ожирения у женщин коррелирует с количеством родов.

Эпидемиологическими исследованиями отчетливо выявлен семейный характер заболеваемости ожирением. Показано, что ожирение у детей четко коррелирует с ожирением у их родителей, причем более тесно связано с ожирением у матери, чем у отца. Проведенный нами клинико-генеалогический анализ в семьях тучных женщин также подтвердил наследственный характер ожирения. Была выявлена высокая готовность к наследованию ожирения по женской линии ($88 \pm 10,9\%$) по сравнению с готовностью наследования по мужской линии ($39 \pm 9,3\%$). Общая предрасположенность к ожирению в семьях, отягощенных по этому заболеванию, составила $50 \pm 6,8\%$, что свидетельствует о значительном риске развития ожирения у родственников в таких семьях. Полагают, что высокая вероятность развития ожирения у детей в семьях полных родителей связана с наследственными механизмами, а также с особенностями питания и образа жизни, которые прививаются с детства и способствуют нарастанию избыточной массы тела.

В ряде исследований установлено, что ожирение чаще встречается у жителей крупных городов, чем в сельской местности, что по-видимому связано с разными условиями трудовой деятельности, а также то, что вероятность ожирения тем выше, чем ниже уровень образования. Последнее объясняют тем, что более высокообразованные люди лучше осведомлены о вреде ожирения и принципах рационального питания.

Этиология и патогенез. Причины развития первичного ожирения многообразны, и на сегодняшний день нет единого мнения о механиз-

мах развития этого самого распространенного типа ожирения. Основной причиной первичного ожирения считается алиментарный дисбаланс, обусловленный избыточной калорийностью пищи, главным образом за счет жиров и углеводов (до 80% первичного ожирения); нарушениями режима питания — прием пищи на ночь, перекусы, редкое, но обильное питание. Ранее считалось, что нет разницы в виде чего (углеводы или жиры) организм получает избыток энергии. Однако более поздние исследования показали, что основной причиной развития ожирения у лиц обоего пола является переедание жирной пищи. Диета с высоким содержанием жиров стимулирует процессы накопления жира, но не ускоряет их расщепление. Кроме того, энергетический эффект (разница между затраченной и полученной энергией) от расщепления углеводов выше, чем таковой от расщепления жиров, а утилизация жира непосредственно из пищи более проста и в энергетическом плане более выгодна, чем образование жира из углеводов. Общее количество синтезированных из глюкозы жирных кислот в организме не превышает 12 г/сут. Вот почему основная доля жиров пищи откладывается в адипоцитах и при их избыточном поступлении способствует ожирению.

Избыточному накоплению энергии в организме и увеличению массы тела способствует также малая физическая активность. Показано, что многие тучные пациенты гораздо менее подвижны, чем пациенты со средней массой тела.

Таким образом, основную роль в развитии ожирения играет положительный энергетический баланс, возникающий в основном за счет чрезмерного потребления энергии при недостаточном ее расходовании. Однако люди сильно различаются по реакции организма на положительный энергетический баланс, что, по-видимому, определяется генетически. Так, Bouchard и соавт. обнаружили, что прибавка массы тела при переедании в объеме 1000 ккал/сут в течение 84 дней колебалась от 4 до 14 кг. Прибавка массы тела у однояйцевых близнецов была сходной.

О роли наследственных факторов в развитии ожирения говорилось еще в 1960-е годы, когда впервые был описан синдром Пиквика у сиблингов. Более поздние исследования с помощью близнецового метода убедительно свидетельствуют в пользу наследственной предрасположенности к ожирению.

Роль наследственной предрасположенности при ожирении подтверждена работами Ю.А. Князева и А.В. Картелишева, которые высказали гипотезу о существовании адипозус-генотипа. Согласно этой теории, ожирение как патологический признак, передаваемый по наследству, имеет определенную функциональную и морфологическую структуру. Его реализация возможна лишь при условии суммарного накопления генетических и негенетических (средовых) влияний, благоприятных для манифестации процесса. К средовым факторам в первую очередь относятся алиментарный дисбаланс, гиподинамия, хронический стресс. Адаптационные механизмы организма до определенного момента сдерживают эту манифестацию. Однако постоянное воздействие среды на генотип способно вызвать срыв адаптации и полное развёртывание симптомокомплекса ожирения.

В настоящее время ведутся поиски гена ожирения, но, видимо, существует несколько таких генов и локализованы они на разных хромосомах. Открыто более 20 генов — кандидатов в гены ожирения: гены, кодирующие образование β_3 - и β_2 -адренорецепторов, ген липопротеинлипазы, fat-ген (ген карбоксипептидазы E), ген PPAR- γ (ген активируемого пролифератором пероксисом рецептора- γ) и др. С возможной мутацией гена мембранного белка адипоцитов адипина связывают недостаточность β_3 -адренорецепторов и снижение влияния симпатoadrenalовой системы на процессы липолиза. Есть данные о существовании доминантного гена ожирения со слабой экспрессивностью. Предполагается, что этот ген тесно сцеплен с онкогеном *met* на 7-й хромосоме. Данные приведенных исследований свидетельствуют, что большое количество генов вовлечены в обмен жировой ткани. Этим объясняется сложный и гетерогенный характер ожирения.

Важную роль в развитии ожирения играют нарушения функции коры большого мозга и гипоталамуса, в первую очередь нервных образований в заднем гипоталамусе — вентромедиальных и вентролатеральных ядер. В эксперименте у животных разрушение вентромедиальных ядер («центры сытости») сопровождается увеличением потребления пищи и нарастанием массы тела, после стимуляции этих ядер аппетит снижается. При стимуляции вентролатеральных ядер («центры аппетита») аппетит усиливается, а при их деструкции — снижается. При достаточном доступе энергии вентромедиальные ядра подавляют активность вентролатеральных, в период голодания повышается активность последних.

Деятельность гипоталамических центров регулируется различными нейромедиаторами. Одни нейромедиаторы (нейропептид Y, галанин, опиоиды, соматолиберин) стимулируют, а другие (серотонин, норадреналин, дофамин, кортиколиберин, холецистокинин) — подавляют аппетит. Нейромедиаторы влияют на пищевые пристрастия, частоту приемов пищи. Так, нейропептид Y повышает потребление богатыми углеводами пищи, снижает термогенез. Галанин стимулирует потребление жирной пищи, а опиоидные пептиды усиливают потребление белка и жира. Увеличение массы тела может быть связано с нарушением синтеза или продукции тех или иных нейромедиаторов, участвующих в регуляции пищевого поведения. Так, одним из факторов, участвующих в регуляции аппетита является гормон пептидной природы грелин, секретируемый клетками желудка. Грелин является мощным стимулятором секреции гормона роста, сигнализирует о голоде, способствуя увеличению потребления пищи и соответственно массы тела. Орехисигенные эффекты грелина осуществляются через активацию продукции нейропептида Y аркуатными ядрами гипоталамуса. Нейропептид Y является мощным стимулятором аппетита, взаимодействует с периферической нервной системой (преимущественно с парасимпатическими отделами), способствуя повышению уровня инсулина и кортизола в крови. Введение грелина экспериментальным животным сопровождается не только повышением

аппетита, но и увеличением продолжительности приема пищи. По своему действию он является антагонистом другого гормона — лептина.

Доказана связь между расстройствами пищевого поведения и уровнем серотонина. Выброс инсулина в ответ на прием углеводистой пищи приводит к увеличению содержания в нейронах головного мозга предшественника серотонина — триптофана. Серотонин, в свою очередь, влияет на настроение человека, создавая ощущение удовольствия, эмоционального комфорта. Поскольку пищевое поведение тесно связано с психической жизнью человека, полагают, что нарушения в этой сфере могут быть связаны с патологией обмена серотонина и рецепции эндорфинов. В трудных жизненных ситуациях люди используют пищу, как успокаивающую процедуру (гиперфагическая реакция на стресс).

Острый и хронический эмоциональный стресс занимает значительное место среди этиологических факторов ожирения. Сторонники психосоматической теории ожирения считают, что стиль питания есть отражение аффективных потребностей и душевного состояния человека. У больных ожирением нарушена нормальная регуляция центров аппетита и насыщения, их аппетит провоцируется не чувством голода, а внешними раздражителями и различными формами плохого самочувствия. Прием пищи помогает им справиться с депрессией, стрессом, достичь состояния психологического комфорта. Постепенно переедание становится необходимостью, в связи с чем ожирение сравнивают с такими заболеваниями, как наркомания и алкоголизм.

Немаловажную роль в развитии ожирения играет неправильное воспитание в раннем детстве, гедонистический подход к пище, традиционные особенности питания у разных национальностей (пища, особенно сладкая, калорийная, является нередко своеобразной наградой, поощрением за успехи, а лишение ее — наказанием). В результате усвоенные в детстве привычки питания становятся главными регуляторами поведения взрослого человека.

Существенное значение при развитии ожирения может иметь снижение окисления жира

вследствие преобладания тонуса парасимпатической нервной системы над симпатической. В результате ожирение развивается не вследствие переедания, а из-за нарушения утилизации жира. Снижение способности организма к окислению жира связывают с генетическими факторами, гиподинамией, длительным приемом ряда лекарственных средств, в частности препаратов раувольфии, β -блокаторов. Снижение окисления жира закономерно происходит с возрастом. Установлено, что каждая декада жизни после 30 лет сопровождается уменьшением окисления жира на 10 г. С этим по-видимому связано нарастание случаев ожирения после 40–60 лет.

Функциональная активность адренорецепторов, их чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и антилиполитическому действию инсулина играет, по-видимому, определенную роль в развитии ожирения. У некоторых людей даже при избыточном питании не развивается увеличение массы тела, что объясняется хорошо развитым термогенезом в бурой жировой ткани. Однако с возрастом количество бурой жировой ткани снижается, уменьшается число и чувствительность β_3 -адренорецепторов. В патогенезе ожирения предполагается роль мутации генов, кодирующих образование β_2 - и β_3 -адренорецепторов.

С разной чувствительностью к катехоламинам адренорецепторов различных жировых депо связывают особенности распределения жира в организме и сопутствующие ожирению метаболические расстройства. Так, у больных с ожирением катехоламининдуцируемый липолиз значительно усиливается в сальниковых адипоцитах по сравнению с подкожными. Это происходит главным образом за счет усиления функции β_3 -адренорецепторов висцеральных жировых клеток. У женщин липолитическая чувствительность β_3 -адренорецепторов абдоминальной жировой ткани менее выражена, чем у мужчин. С этим, вероятно, связаны более выраженные метаболические изменения, наблюдаемые при ожирении у мужчин, по сравнению с женщинами.

В последние годы получила развитие нейроэндокринная теория развития ожирения.

Согласно этой гипотезе, ведущую роль в механизмах ожирения играет гиперстимуляция или гиперсенсibilизация гипоталамо-гипофизарной системы под воздействием факторов внешней среды (переедание, малая физическая активность, длительный стресс и др.) у лиц с наследственной предрасположенностью. Как следствие повышается секреция кортизола, снижается секреция гормона роста, у женщин увеличивается, а у мужчин снижается секреция тестостерона. В результате увеличивается отложение жира, гипертрофия жировых клеток и развивается висцеральное ожирение. Находят тесное сходство между висцеральным типом ожирения и синдромом Кушинга. Оба состояния характеризуются гиперкортизолиемией, избыточным развитием висцеральной жировой ткани, а также сходными метаболическими нарушениями: инсулинорезистентностью, усилением глюконеогенеза в печени, нарушенной толерантностью к глюкозе, снижением печеночной экстракции инсулина. Полагают, что развитие абдоминального ожирения — следствие возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы АКТГ (адренокортикотропный гормон) — кортизол. Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола.

Характерные для ожирения повышенный клиренс кортизола и усиление функции надпочечников сопровождаются гиперпродукцией андрогенов. Увеличение продукции надпочечниковых андрогенов может быть как компенсаторной реакцией на увеличение метаболического клиренса, так и результатом гиперактивности гипоталамо-гипофизарной системы. Андрогены также влияют на метаболизм жировой ткани, повышая ее липолитическую активность. Этот процесс опосредуется андрогенными рецепторами, плотность которых наиболее высока в абдоминальной области. У женщин после наступления менопаузы увеличивается количество андрогенных рецепторов в жировой ткани вследствие гипозэстрогении, что способствует перераспределению у них жира с преимущественным накоплением его в абдоми-

нально-висцеральной области. В свою очередь, висцеральное ожирение у женщин ассоциируется с гиперандрогенией. Этому способствуют развивающиеся при висцеральном ожирении ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин подавляет секрецию глобулина, связывающего половые стероиды в печени, что сопровождается увеличением свободной фракции тестостерона, а также через ряд механизмов стимулирует продукцию андрогенов яичниками. Согласно последним данным, висцеральное ожирение и гиперинсулинемия могут привести к развитию СПКЯ у предрасположенных к этому заболеванию женщин.

Кроме того, усиление ароматизации андрогенов в эстрогены в жировой ткани приводит к гиперэстрогении, что у женщин с ожирением способствует возникновению дисфункциональных маточных кровотечений и повышенному риску развития рака молочных желез, а у мужчин — гинекомастии и гипогонадотропному гипогонадизму.

Как уже говорилось выше, жировая ткань является источником целого ряда гормонов и гормоноподобных пептидов. Нарушение их баланса в организме может иметь значение в развитии ожирения, а также в патогенетической связи между ожирением и сопутствующими ему метаболическими нарушениями и заболеваниями.

Наиболее изучена роль лептина и ФНО- α в этиологии и патогенезе ожирения. При дефиците лептина или отсутствии к нему рецепторов развиваются нарушения потребления пищи (гиперфагия) и торможение термогенеза. Оба процесса ведут к ожирению. Роль лептина в генезе ожирения остается не вполне ясной. В 1994 г. было установлено, что секреция этого гормона связана с наличием гена *OB*, участвующего в патогенезе ожирения. Позднее в экспериментах на мышах было показано, что мутация гена лептина или гена его рецептора приводит к ожирению. Чаще встречается ожирение с повышенным содержанием лептина в крови. Предполагают, что при ожирении низкая чувствительность рецепторов гипоталамуса к лептину (своего рода лептинорезистентность) компенсируется его гиперпродукцией.

Лептинорезистентность может быть обусловлена уменьшением образования белка, связывающего лептин в крови, а также нарушением рецептора к лептину и процесса передачи пострецепторного сигнала.

При ожирении повышается уровень ФНО- α , который снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой тканях, потенцируя развитие ИР. В жировой ткани ФНО- α подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы, повышает экспрессию генов, участвующих в активации факторов липо- и адипогенеза, влияет на секрецию ряда адипокинов (адипонектин, ИЛ-6). В гепатоцитах ФНО- α подавляет экспрессию генов, участвующих в метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот. Таким образом, ФНО- α рассматривается как фактор развития ожирения и ИР.

Ряд эффектов другого адипокина — ИЛ-6 — схож с таковыми ФНО- α . Оба цитокина секретируются в повышенных количествах при ожирении и ведут к развитию ИР. Однако ИЛ-6 оказывает противоположные эффекты на уровне разных тканей. Так, в печени и жировой ткани он способствует снижению чувствительности к инсулину, а в мышечной и нервной — повышению. Введение ИЛ-6 в мозг животным приводило к повышению расходования энергии и снижению массы тела. В мышечной ткани, особенно при умеренной физической нагрузке, увеличивается секреция ИЛ-6, который стимулирует утилизацию глюкозы и повышает чувствительность к инсулину. Полагают, что этот цитокин является «фактором тренировки», обеспечивающим адаптацию организма к энергетическим потребностям при физических нагрузках.

Адипонектин — один из немногих адипокинов, продукция которого снижена при ожирении. Концентрация адипонектина в крови отрицательно коррелирует с массой тела и снижается по мере прогрессирования ожирения. Катехоламины, глюкокортикоиды, ФНО- α ,

ИЛ-6, уровень которых повышен при ожирении, существенно снижают экспрессию адипонектина. В свою очередь, снижение продукции адипонектина при ожирении через ряд сложных механизмов способствует развитию ИР, атеросклероза, СД 2.

Таким образом, нарушения в балансе различных адипоцитокинов являются основой не только развития ожирения, но и целого ряда сопутствующих ему заболеваний. Показано, что при ожирении увеличен уровень PAI-1 в плазме крови, и он коррелирует с массой висцеральной жировой ткани. В эксперименте выявлено, что у мышей с дефектом секреции PAI-1, несмотря на высокожировую диету, снижается масса тела, повышается энергетический расход и чувствительность к инсулину. Следовательно, PAI-1 может участвовать в развитии ожирения и сопутствующей ему ИР. Увеличение секреции PAI-1 адипоцитами при ожирении способствует торможению фибринолитической системы, усилению коагулирующей активности свертывающей системы крови с склонностью к развитию тромбозов. Со способностью жировой ткани секретировать ангиотензиноген и ангиотензин II связывают развитие артериальной гипертензии, часто наблюдаемое при ожирении.

За последние годы получено большое количество данных, свидетельствующих о том, что ожирение, особенно висцеральное, закономерно сопровождается развитием ИР и компенсаторной гиперинсулинемии. Последние, в свою очередь, лежат в основе развития метаболического синдрома. Под ИР понимают снижение биологического ответа на один или несколько эффектов действия инсулина в тканях. В ряде работ показано, что избыток массы тела закономерно сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, при этом наблюдается прямая корреляция со степенью ожирения и массой жира. Так, по данным С. Bogardus и соавт. чувствительность тканей к инсулину прогрессивно снижается при увеличении доли жира с 11 до 26% массы тела. При дальнейшем увеличении массы жира все пациенты могут быть определены как инсулинорезистентные.

Инсулинорезистентность при ожирении существенно зависит от типа распределения жира

и более выражена при преимущественном его накоплении в брюшной полости. Это связано с сосудистой анатомией и метаболизмом висцерального жира. Только висцеральный жир дренируется портальной венозной системой и имеет прямую связь с печенью. В висцеральной жировой ткани происходит более активный обмен липидов, чем в других жировых депо, так как она более чувствительна к катехоламининдуцируемому липолизу и менее чувствительна к антилиполитическому действию инсулина по сравнению с подкожной. Это связано с высокой концентрацией β -адренорецепторов и низкой плотностью рецепторов к инсулину в висцеральных адипоцитах, что приводит к более быстрой мобилизации из них СЖК.

Инсулинорезистентность при ожирении развивается постепенно, в первую очередь в печени и мышцах. И только на фоне накопления большого количества липидов в адипоцитах и увеличения их размеров развивается состояние ИР в жировой ткани. По мере увеличения адипоцитов в них уменьшается число рецепторов к инсулину, следовательно, снижается чувствительность к инсулину. В результате усиливаются процессы липолиза. Активизация липолиза при ожирении сопровождается увеличением концентрации СЖК в печени и мышцах, что приводит к снижению чувствительности к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза, некоторых ферментов цикла Кребса. Имеются данные о том, что в присутствии СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество рецепторов на поверхности клеток. В мышцах избыток СЖК способствует развитию ИР путем первоначального подавления транспорта глюкозы.

Большинством исследователей гиперинсулинемия считается пусковым механизмом для возникновения всех заболеваний, входящих в понятие метаболический синдром. Ряд авторов рассматривает гиперинсулиномию как компенсаторную реакцию на тканевую ИР. Развитию гиперинсулинемии способствует прямая стимуляция β -клеток поджелудочной железы повышенным уровнем циркулирующих СЖК, а также снижение деградации инсулина в печени под действием СЖК. В свою очередь, гипер-

инсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую ИР. Не исключается и возникновение гиперинсулинемии на ранних этапах формирования ожирения, что способствует гиперфагии и прогрессированию процесса.

Инсулинорезистентность приводит к избыточному освобождению СЖК из висцеральных адипоцитов и к увеличению синтеза и секреции ЛПОНП печенью. Нарушается также элиминация ЛПОНП и ЛПНП вследствие снижения активности ЛПЛ, активность которой контролируется инсулином. Дефект функции ЛПЛ сопровождается снижением содержания ЛПВП, которые образуются в организме при трансформации хиломикрон и ЛПОНП в процессе их гидролиза ЛПЛ. Совокупность перечисленных факторов ведет к повышению атерогенности плазмы и прогрессированию атеросклероза при ожирении.

Избыточное поступление в печень СЖК, наблюдаемое при висцеральном ожирении и ИР, усиливает продукцию глюкозы печенью и способствует развитию гипергликемии. Повышение концентрации СЖК в плазме, особенно после приема пищи, ведет к нарушению утилизации глюкозы. Кроме того, высокие концентрации СЖК подавляют секрецию инсулина в результате их «токсического» воздействия на β -клетки поджелудочной железы. Эти механизмы могут быть критическим звеном, ведущим от ожирения к сахарному диабету. При развитии СД 2 возникающая гипергликемия способствует дальнейшему нарушению секреции инсулина β -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической ИР.

Таким образом, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия при ожирении через ряд известных и предполагаемых механизмов, способствуют развитию дислипидемии и атеросклероза, нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2, повышению АД. Однако тонкие механизмы снижения чувствительности к инсулину и развития метаболических сдвигов на клеточном уровне полностью не ясны.

Существует гипотеза, в соответствии с которой первичным звеном в цепи метаболических

нарушений при ожирении являются различные структурно-функциональные изменения клеточных мембран. Нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран при ожирении могут быть вызваны изменением их фосфолипидного состава. Нормальная функция клеточных мембран выполняется при определенной структурной композиции составляющих их элементов. Физиологические характеристики и многообразные функции клеточных мембран связаны с их белковыми компонентами, однако множество данных свидетельствует о важной роли мембранных липидных соединений в обеспечении функций клеток. Главенствующее положение среди этих соединений занимают фосфолипиды, прежде всего глицерофосфолипиды: фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и ряд их производных.

Значительные нарушения липидного обмена, наблюдаемые при ожирении, сопровождаются количественными и качественными изменениями мембранных липидов. Так, А.Г. Максиной было выявлено изменение жирнокислотного спектра мембран эритроцитов при ожирении у детей и подростков: увеличение уровня общих липидов, эфиров холестерина.

Количественный и качественный состав мембранных фосфолипидов оказывает влияние на эластичность клеточной мембраны, которая во многом определяет функциональные свойства клетки, активность ее ферментов и метаболизм в целом. Так, повышение доли ненасыщенных жирных кислот ведет к уменьшению плотности упаковки липидов, снижению микровязкости, что проявляется увеличением текучести мембран. И наоборот, преобладание насыщенных жирных кислот резко повышает «жесткость» мембраны. Такие изменения сопровождаются генерализованными перестройками всего цитоскелета: меняется конфигурация поверхностных активных групп в мембране, количество каналов для различных ионов; нарушается функция всех интегральных белков, таких как ионные насосы, рецепторы к инсулину, переносчики глюкозы, сигнальные системы. Следовательно, структурные изменения клеточных

мембран могут лежать в основе ИР у больных ожирением.

Полученные нами данные при исследовании мембран эритроцитов методом электропарамагнитной спектроскопии у 75 женщин, страдающих ожирением, также выявили значительные изменения в структурно-функциональном состоянии мембран клеток. Отмечено достоверное увеличение микровязкости и соответственно уменьшение текучести мембран эритроцитов у всех женщин с ожирением по сравнению с контрольной группой. Микровязкость липидов возрастала по всему профилю мембраны. Однако изменения в поверхностных слоях носили более выраженный характер. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи метаболических показателей и параметров структуры мембран эритроцитов подтвердили роль обменных нарушений в повреждении клеточных мембран при ожирении. Нами обнаружены сильные корреляционные связи параметров микровязкости с уровнем общего холестерина, триглицеридов, постпрандиальной глюкозы.

Вторичное или симптоматическое ожирение развивается чаще всего вследствие эндокринных заболеваний (синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперинсулинизм, гипогонадизм) или патологических процессов в ЦНС (травмы головного мозга, опухоли, энцефалит и др.). В данных случаях причины и механизмы избыточного накопления жира в организме достаточно ясны. Вторичное ожирение развивается либо вследствие торможения процессов липолиза при дефиците тех или иных гормонов (гипотиреоз, гипогонадизм), либо вследствие угнетения липолиза и стимулирования аппетита гиперинсулинемией (инсулинома), либо поражения зон головного мозга, ответственных за аппетит (церебральное ожирение).

Таким образом, дальнейшее изучение причин и механизмов метаболических нарушений при ожирении служит важной предпосылкой для разработки стратегии лечения и профилактики заболевания.

Патологическая анатомия. При ожирении отмечается более или менее обильное нако-

пление жировой ткани в подкожной клетчатке, сальнике, брыжейке, забрюшинной клетчатке, средостении. В большом количестве жировая ткань появляется под париетальным и висцеральным перикардом, а также по ходу крупных сосудов. Жировая ткань накапливается также и там, где она обычно отсутствует или имеется в небольшом количестве. Например, между мышечными волокнами сердца, среди долек поджелудочной железы. Количество жира при ожирении может достигать 40–50% (до 70%) от общей массы тела. Жир при ожирении может откладываться достаточно равномерно в подкожной и висцеральной области. Однако часто отмечается преимущественное отложение жира в ягодичной области (гиноидное ожирение) или в висцерально-абдоминальной (андроидное ожирение). Происходит увеличение размеров адипоцитов (гипертрофия), которые могут достигать 300 мкм³ (при отсутствии ожирения — около 120 мкм³). При тяжелых формах ожирения может увеличиваться и количество адипоцитов (гиперплазия).

При ожирении происходят выраженные изменения внутренних органов. Наибольшие изменения наблюдаются в сердце, которое может достигать массы 800–900 г и содержать 62% жира. Инфильтрация жировой тканью резко ухудшает работу сердца, приводя к развитию сердечной недостаточности. В печени при ожирении наблюдается стеатоз гепатоцитов, присоединяются застойные явления, проявляющиеся также в других органах — почках, легких, селезенке. В лимфатических узлах при общем ожирении отмечается липоматоз, проявляющийся разрастанием в их паренхиме липоцитов с уменьшением лимфоидной ткани, что резко ослабляет иммунитет. В эндокринных железах выявляется полнокровие, увеличение размеров клеток гипофиза, коры надпочечников.

Классификация ожирения. В настоящее время общепринятой классификации ожирения не существует. Имеются различные классификации в зависимости от этиологии ожирения, характера и степени накопления жировой ткани в организме, морфологических особенностей жировой ткани и т.д.

Классификация ожирения по этиологическому принципу. В зависимости от этиологии выделяют первичные и вторичные формы ожирения.

Классификация Д.Я. Шурыгина, П.О. Вязицкого, К.А. Сидорова (1980)

- Первичное ожирение: 1) алиментарно-конституциональное; 2) нейроэндокринное: а) гипоталамо-гипофизарное ожирение; б) адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков).
- Вторичное (симптоматическое) ожирение: 1) церебральное; 2) эндокринное: а) гипотиреоидное; б) гипоовариальное; в) климактерическое; г) надпочечниковое.

На долю первичного ожирения приходится 90–95% всех случаев ожирения. До недавнего времени его подразделяли на алиментарное, или экзогенно-конституциональное, и гипоталамическое. Однако в настоящее время использование термина «гипоталамическое ожирение» или «гипоталамический синдром» считается неправомерным, так как формирование «гипоталамических» стигм ожирения и функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы является не причиной, а следствием и проявлением ожирения, а степень их выраженности коррелирует с длительностью и тяжестью ожирения и возникающих при нем трофических расстройств. Под алиментарным ожирением подразумевают медленно прогрессирующую форму ожирения вследствие систематического переедания, нарушения режима питания и недостаточной физической активности. Вторичное, или симптоматическое, ожирение развивается как следствие различных первичных патологических процессов. Оно включает в себя эндокринное ожирение (ожирение при синдроме Кушинга, гипотиреозе, гипогонадизме, инсулиноме и др.), а также церебральное ожирение, связанное с заболеваниями и поражением головного мозга. Отличительным свойством вторичных форм ожирения является уменьшение массы тела при успешном лечении основного заболевания.

Классификация ожирения по степени накопления и характеру распределения жира в организме. По данным разных авторов, массу тела считают избыточной, если она на 5–14% выше

нормы; если масса тела превышает нормальную на 15% и более — это ожирение. В настоящее время по рекомендации Всемирной организации здравоохранения ожирение в зависимости от степени классифицируют с использованием показателя индекса массы тела. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела человека (кг), деленная на величину роста, выраженную в метрах и возведенную в квадрат (м²). Классификация ожирения по ИМТ приведена в табл. 11.1.

Таблица 11.1

Классификация ожирения и степени риска развития сопутствующих заболеваний (по докладу Комитета по ожирению ВОЗ, 1997)

Степень ожирения	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Норма	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени	> 40	Крайне высокий

В клинической практике в последние годы ожирение подразделяют на абдоминальное и глутеофemorальное, в зависимости от преобладающего характера распределения жировой ткани. Это связано с тем, что при абдоминальном ожирении значительно чаще наблюдаются различные осложнения. Впервые взаимосвязь между типом распределения жира в организме и метаболическими расстройствами, нарушением жирового и углеводного обмена, отметил в 1-947 г. J. Vague. Накопление жира в верхней части туловища он назвал андронидным, или мужским, типом ожирения, а преимущественное отложение жира в нижней части туловища — гиноидным, женским или глутеофemorальным типом ожирения. Именно J. Vague впервые отметил взаимосвязь между ожирением по андронидному типу и сердечно-сосудистыми факторами риска (гипергликемия, гиперлипидемия и нарушения обмена мочевой кислоты). Это было подтверждено в большинстве работ последующих лет.

Классификация ожирения по характеру распределения жировой ткани (по Vague J., 1947)

1. Андроидный тип ожирения (центральное, верхнее, абдоминальное, абдоминально-висцеральное, по типу «яблоко»).
2. Гиноидный тип ожирения (периферическое, нижнее, глутеофemorальное, по типу «груши»).

При гиноидном (глутеофemorальном) типе жир откладывается преимущественно в подкожной жировой клетчатке бедренно-ягодичной области. Этот тип ожирения более характерен для женщин. При андроидном (абдоминальном) типе ожирения жир откладывается как в подкожной жировой клетчатке верхней половины туловища (ожирение с подкожным накоплением жира), так и внутриабдоминально (ожирение с висцеральным накоплением жира). Может быть и равномерный (смешанный) тип ожирения, когда жир равномерно откладывается на туловище и конечностях.

Морфологическая классификация ожирения.

Основное количество жировых клеток закладывается внутриутробно и в раннем детском возрасте. Если мать страдает ожирением или переедает в течение последнего триместра беременности, у плода образуется больше жировых клеток, что способствует развитию гиперпластического ожирения. У взрослых ожирение, как правило, развивается за счет увеличения массы жировых клеток — так называемое гипертрофическое ожирение. При выраженном ожирении чаще имеет место комбинированное или смешанное ожирение как за счет гипертрофии, так и гиперплазии жировых клеток. Чаще это бывает, когда ожирение развивается с детства, и вызывает большие трудности при снижении массы тела, так как диета приводит только к уменьшению массы жировых клеток, но не их количества.

Классификация ожирения по морфологическим особенностям жировой ткани.

1. Гиперпластическое (гиперцеллюлярное) ожирение.
2. Гипертрофическое ожирение.
3. Смешанное ожирение.

Классификация ожирения в зависимости от наличия осложнений. В зависимости от наличия или отсутствия осложнений ожирение может быть подразделено на осложненное и неосложненное.

Классификация ожирения по направленности процесса. В зависимости от того, нарастает в настоящее время масса тела, снижается или остается без изменений, ожирение подразделяют на прогрессирующее, регрессирующее и стабильное. Однако до настоящего времени не существует общепринятых критериев, на сколько килограммов и за какое время должен похудеть или поправиться пациент, чтобы отнести его к той или иной стадии ожирения. Так, по мнению М.М. Гинзбурга и Н.Н. Крюкова, колебания массы тела в пределах 2–3 кг в год можно отнести к стабильному ожирению, в случае увеличения массы тела на 5 кг и более в год — к прогрессирующему.

В 2006 г. была предложена классификация, основанная на ряде приведенных выше принципов (Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Романцова Т.И.).

Первичное ожирение

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
 - 1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип).
 - 1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
2. *Симптоматическое (вторичное) ожирение*
 - 2.1. С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением).
 - 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского—Пехкранц—Фрелиха):
 - 2.2.1) опухоли головного мозга;
 - 2.2.2) диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
 - 2.2.3) на фоне психических заболеваний.
 - 2.3. Эндокринное:
 - 2.3.1) гипотиреозное;
 - 2.3.2) гипоовариальное;
 - 2.3.3) заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
 - 2.3.4) заболевания надпочечников.
 - 2.4. Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных средств).

Клиническая картина при алиментарном ожирении весьма разнообразна и зависит от того, какие органы и системы больного пострадали в большей мере. При этом известно, что при ожирении нарушается деятельность по крайней мере девяти систем органов. В табл. 11.2 представлены заболевания, связанные с ожирением.

Таблица 11.2

Заболевания и состояния, связанные с ожирением

Группа заболеваний	Нозологические формы
Сердечно-сосудистые	Гипертензия, ИБС, цереброваскулярная болезнь, варикозное расширение вен, тромбоз глубоких вен
Респираторные	Одышка, гиповентиляционный синдром, апноэ во сне
Желудочно-кишечные	Диафрагмальная грыжа, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз, цирроз печени, грыжи, рак прямой кишки
Метаболические	Дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, подагра
Неврологические	Радикулит, остеохондроз
Почечные	Протеинурия, мочекаменная болезнь
Молочные железы	Рак, мастопатия
Гинекологические	Менструальные нарушения, бесплодие, синдром поликистозных яичников, рак яичников, рак шейки матки
Кожные	Опрелости, грибковые поражения, лимфостаз, целлюлит, гиперпигментация
Эндокринные	СД 2, гиперандрогения, гиперреакция АКТГ на кортизол, увеличение экскреции кортизола с мочой
Акушерские	Крупный плод, невынашивание, преждевременные роды

Кожа при ожирении влажная (гипергидроз), нередко пастозная, с повышенной функцией сальных желез. Часто возникают экзема, пиодермия, фурункулез. Изменения со стороны кожи могут быть отражением нарушенного белкового обмена, обмена стероидных гормонов, нарушениями в микроциркуляции. Женщи-

ны с ожирением могут страдать гирсутизмом, а у лиц молодого возраста с ожирением часто появляются розовые стрии на бедрах и животе с последующим формированием белых рубцов. У мужчин с ожирением нередко выявляется смешанная гинекомастия.

Сосудистые и обменные нарушения при ожирении, а также повышенная нагрузка на опорно-двигательный аппарат ведут к развитию остеоартритов, полиостеоартрозов. Чаще всего при ожирении изменения наблюдаются в бедренных, коленных, голеностопных суставах, а также суставах позвоночного столба. Накопление жира в брюшной полости вызывает чрезмерный лордоз и кифоз, что способствует дегенерации межпозвоночных дисков и развитию дегенеративных изменений в позвонках (Ожирение / Под ред. Белякова Н.А., 2003). При ожирении чаще развиваются плоскостопие, вальгусная деформация стоп и колен. Ожирение способствует нарушениям и в связочном аппарате. В результате этих нарушений и ослабления стенки живота образуются пупочные и паховые грыжи, возникает расхождение прямых мышц живота.

Нарушения функции органов дыхания проявляются в развитии дыхательной недостаточности. Последняя обусловлена высоким стоянием диафрагмы из-за накопления жира в сальнике. Снижается жизненная, дыхательная и запасная емкость легких, что приводит к дефициту кислорода в организме. Появляется одышка при небольшой физической нагрузке, а затем и в покое, нередко — сердечно-легочная недостаточность. Отмечается склонность к бронхитам и пневмониям, развитию которых способствуют застойные явления в малом круге кровообращения и малая глубина дыхания. Тяжелым осложнением у больных с выраженным ожирением является гиповентиляционный синдром (пиквикский синдром, синдром обструктивного апноэ во сне), характеризующийся гиповентиляцией легких, нарушением чувствительности дыхательного центра к гипоксии, гиперкапнией в сочетании с патологической ритма дыхания и частыми и длительными периодами апноэ во сне, легочной гипертензией, сердечно-легочной недостаточностью. Раз-

вивается также поражение ЦНС с нарушением сна, компенсируемым дневной сонливостью, депрессией, головными болями. Повышенная дневная сонливость и малоподвижный образ жизни не позволяют пациенту расходовать полученные с пищей калории, что препятствует снижению массы тела.

Периодические изменения симпатической активности, сопутствующие эпизодам апноэ, приводят к нарушениям электрической стабильности сердца, что проявляется развитием бради- и тахикардии, атриовентрикулярных блокад, желудочковой экстрасистолии как во время сна, так и бодрствования. Риск развития инфаркта миокарда и инсультов у таких больных значительно возрастает.

Среди нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при ожирении отмечается склонность к брадикардии. Верхушечный толчок иногда ослаблен или отсутствует. Границы сердца расширены (поперечное положение), тоны сердца глухие. Одним из первых клинических проявлений при ожирении часто является артериальная гипертензия. Самая значительная научная работа по изучению связи между ожирением и АГ — клиническое исследование по оценке распространенности АГ среди населения (Community Hypertension Evaluation Clinic Study), в котором скрининг прошли более миллиона человек. Вероятность выявления АГ у лиц среднего возраста с избыточной массой тела была на 50% выше, чем у лиц того же возраста, но с дефицитом массы тела. При сочетании ожирения и артериальной гипертензии возникают дополнительные изменения, вызывающие перегрузку левого желудочка и развитие его концентрической гипертрофии. В свою очередь, гипертрофия миокарда — важный фактор риска внезапной смерти при ожирении. Снижение перфузии гипертрофированного сердца у пациентов с ожирением и АГ может привести к ишемическим изменениям миокарда даже без атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Многочисленными исследованиями установлена склонность при ожирении к повышенному тромбообразованию вследствие усиления факторов коагуляции, торможения фибриноли-

тической активности, уменьшения антитромботического потенциала сосудистой стенки. Среди изменений факторов коагуляции с наибольшим постоянством выявляются увеличение содержания фибриногена и повышение активности ингибитора PAI-1.

Нарушения липидного обмена и свертывающей системы крови — закономерные изменения при ожирении. Наиболее характерным нарушением липидного обмена при ожирении является повышение уровней общего холестерина и триглицеридов, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП. В проведенном нами исследовании у 75 женщин репродуктивного возраста частота дислипидемии составила 87% при абдоминальном ожирении и 59% — при глутеофеморальном. Выявлена корреляция между уровнем гиперлипидемии и выраженностью ожирения (ИМТ, объем общей жировой ткани), что свидетельствует о прямой зависимости метаболических нарушений от массы жира.

Указанные изменения липидного обмена, гемостатических факторов и показателей артериального давления способствуют при ожирении повышению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди заболеваний пищеварительной системы при ожирении наиболее частой является желчнокаменная болезнь. Имеется прогрессивно возрастающая линейная зависимость между риском желчнокаменной болезни при ИМТ более 30 кг/м², причем риск у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, и увеличивается с возрастом и числом беременностей. В развитии желчнокаменной болезни при ожирении ведущее место отводят нарушениям холестеринового обмена. Наблюдаются дилатация и опущение желудка (гастроптоз), иногда гастрит. Хронические гастриты с пониженной секрецией часто сочетаются с хроническими холециститами, холангитами. Развитию последних способствует также застойный (гипомоторный) желчный пузырь и возникающие при этом благоприятные условия для инфицирования. У больных ожирением нередко наблюдаются грыжа пищеводного отдела диафрагмы, гастроэзофагальный рефлюкс, что объясняется повышением

внутрибрюшного давления и повышенным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера. Снижение массы тела сопровождается опущением диафрагмы и уменьшением симптомов дисфагии. Нарушения функции печени при ожирении связаны главным образом с ее жировой инфильтрацией. Установлено, что при морбидном ожирении с ИМТ более 40 кг/м² только у 2% больных имеется нормальная печень, 56% больных имеют жировую инфильтрацию печени и 42% — жировую инфильтрацию с фиброзом и циррозом.

Нарушения метаболизма глюкозы при ожирении варьируют от нарушенной толерантности к глюкозе до СД 2. Так, при обследовании 210 больных ожирением Я.В. Благосклонной и соавт. (2001) установлено, что более $\frac{2}{3}$ из них имели в различной степени выраженные нарушения толерантности к глюкозе, сопровождающиеся тощаковой и/или постпрандиальной гиперинсулинемией. Ожирение является ведущим этиологическим фактором развития СД 2. Риск заболеть СД 2 увеличивается в 2 раза при наличии ожирения 1-й степени, в 5 раз — при ожирении 2-й степени и более чем в 10 раз — при ожирении 3-й степени. Более 80% пациентов с СД 2 имеют ожирение различной степени. Ожирение не только влияет на развитие СД 2, но и способствует формированию и прогрессированию диабетических макро- и микрососудистых осложнений. Избыточный вес оказывает существенное влияние на течение СД 2, в значительной степени усложняя и снижая эффективность его лечения. Известно, что у ряда пациентов компенсация диабета достигается лишь при снижении массы тела.

Нарушения функции мочевыводящей системы проявляются в развитии пиелита, уретрита, цистита, мочекаменной болезни. У пациентов с ожирением может выявляться снижение концентрационной функции почек, протеинурия, микрогематурия, в ряде случаев сочетающаяся с лейкоцитурией и цилиндрурией. Эти сдвиги являются как следствием гормональных нарушений, так и развивающейся при ожирении артериальной гипертензии. Для поддержания объема внеклеточной жидкости, уровень которой у больных ожирением снижается по

отношению к общей массе тела, организм реагирует повышением секреции антидиуретического гормона и альдостерона (вторичный гиперальдостеронизм). Эти гормональные сдвиги играют роль в развитии задержки жидкости и скрытых отеков.

Претерпевает изменения и половая система. Нарушение продукции половых стероидов у мужчин с ожирением сопровождается развитием относительного гипогонадизма. Полагают, что причиной гипогонадизма при ожирении у мужчин является избыточная ароматизация в жировой ткани андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (Е₁ и Е₂ соответственно), которые подавляют секрецию как ГнРГ, так и гормона, стимулирующего интерстициальные клетки, что в конечном счете проявляется снижением уровня тестостерона в крови, т.е. вторичным гипогонадизмом. Гипогонадизм у мужчин с ожирением является важным фактором поддержания и прогрессирования ожирения, поскольку при дефиците тестостерона значительно снижается физическая активность. Наиболее частым нарушением половой функции у мужчин с ожирением (30–50% пациентов) является эректильная дисфункция. Эректильная дисфункция при ожирении многофакторна, так как к ее развитию приводит совокупность причин: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гормональные нарушения, сопутствующие заболевания (диабетическая микро- и макроангиопатия, диабетическая нейропатия), печеночная недостаточность, прием ряда гипотензивных, психотропных и гормональных препаратов.

Ожирение оказывает также многостороннее влияние на репродуктивную функцию женщин и представляет собой серьезный фактор риска акушерской и гинекологической патологии. Наиболее часто при ожирении встречаются осложнения во время беременности и родов (выкидыши, преждевременные роды, крупный плод, послеродовые кровотечения), а также нарушения менструальной функции и бесплодие. Одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, сопровождающих ожирение, является СПКЯ — 51–60% женщин репродуктивного возраста с установленным ди-

агнозом СПКЯ имеют избыточную массу тела. Большую роль в развитии СПКЯ при ожирении у женщин играют ИР и гиперинсулинемия. Показано, что снижение массы тела у женщин с СПКЯ сопровождается улучшением менструальной функции, восстановлением фертильности, уменьшением инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Изменения нервной системы проявляются при ожирении в виде невралгии, невритов, упорных миалгий. У больных ожирением отмечаются снижение памяти, головные боли, бессонница, сонливость днем. Последние симптомы обусловлены развитием синдрома апноэ во сне. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях в психической сфере при ожирении, которые оказывают выраженное влияние на формирование патологического пищевого стереотипа и течение заболевания. Эмоционально-личностные нарушения при ожирении разнообразны и чаще представлены тревожно-депрессивными, депрессивными и ипохондрическими синдромами. Большинство тучных людей находятся в состоянии хронического стресса, что порождает эмоционально-аффективные и психовегетативные расстройства, снижает самооценку, нарушает социальные контакты. У многих тучных людей имеется негативное отношение не только к своему телу, но и к собственной личности, что нарушает взаимопонимание с другими людьми, провоцирует конфликтные ситуации, приводит к психологическому дискомфорту. Для больных ожирением характерны скрытые и нетипичные формы депрессии. Главным отличительным признаком скрытой депрессии являются доминирующие соматические, вегетативные и мотивационные проявления. При этом больной может активно не жаловаться на плохое настроение, угнетенность, снижение жизненных интересов. Скрытая депрессия может лежать в основе повышенного аппетита и булимических эпизодов, когда пища становится единственным источником положительных эмоций. В результате депрессии у пациентов с ожирением развиваются различные нарушения пищевого поведения: эмоциогенное пищевое поведение, компульсивное пищевое

поведение, синдром ночной еды, сезонные аффективные расстройства и др.

При ожирении значительно возрастает риск развития ряда онкологических заболеваний. Так, обследование 750 тысяч мужчин и женщин, проводимое в Америке в течение 12 лет, показало, что рак прямой кишки является основной причиной смертности от онкологических заболеваний среди мужчин с ожирением, тогда как у женщин с ожирением чаще встречается смерть от рака желчного пузыря и желчных протоков. Кроме того, у женщин с выраженным ожирением увеличивается риск развития рака шейки матки, молочных желез и яичников. Полагают, что увеличение этого риска при ожирении, особенно висцеральном, обусловлено усилением превращения андрогенов в эстрогены в жировой ткани и снижением в крови уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению фракции свободного эстрадиола.

Большинство сопутствующих ожирению заболеваний объединены в понятие синдром X, или метаболический синдром, представляющий собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Основными его компонентами считаются: висцеральное ожирение; ИР и гиперинсулинемия; дислипидемия; артериальная гипертензия; НТГ вплоть до СД 2; ранний атеросклероз и ИБС; нарушение гемостаза; микроальбуминурия; гиперурикемия и подагра; гиперандрогения у женщин. В последние годы многие исследователи включают в рамки метаболического синдрома также синдром obstructive apnoea во сне и стеатоз печени.

Впервые синдром X описал G.M. Reaven, который не отнес ожирение к числу обязательных признаков синдрома. Однако более поздние работы показали тесную связь между абдоминально-висцеральным ожирением и другими компонентами этого синдрома.

Диагноз и дифференциальный диагноз ожирения основан на тщательном сборе анамнеза и данных объективного обследования, которые должны включать в себя антропометрические измерения, физикальный осмотр, лаборатор-

ные и инструментальные методы обследования. Тщательный сбор анамнеза (семейного, социального, особенности пищевого поведения и физической активности и др.) позволяет выявить те факторы, которые могли способствовать развитию ожирения. Необходимо выяснить, в каком возрасте началась избыточная прибавка массы тела, какие внешние факторы способствовали этому (стресс, беременность и роды, инфекционное или психическое заболевание, травмы, длительная иммобилизация и др.). Важно выявить наследственный характер ожирения, для чего опросить пациента о склонности к этому заболеванию ближайших родственников. Нередко в семьях тучных больных имеются определенные привычки питания и образа жизни, которые способствуют развитию ожирения начиная с детского возраста. Выявить особенности пищевого поведения помогают целенаправленная беседа, специальные опросники и анализ дневника питания.

Антропометрические методы диагностики. Антропометрическая диагностика ожирения основана прежде всего на оценке степени избытка жировой ткани в организме и типе ее распределения. Об избыточном отложении жира судят по массе тела, превышающей нормальную (теоретическую). Существуют различные формулы для определения нормальной (теоретической) массы тела: формула Брока, показатель Одера, весо-росто-объемный показатель Бернгардта. Чаще всего используется показатель Брока в связи с простотой его вычисления (рост в сантиметрах минус 100).

В последнее время при количественной оценке ожирения предпочтение отдается такому показателю, как индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле). Это объясняется простотой его подсчета и корреляцией с сопутствующими ожирению патологиями, прежде всего СД 2 и ССЗ. Применять ИМТ следует с определенными ограничениями. У молодых пациентов с развитой мышечной системой и у пожилых лиц с отеками ИМТ повышен, что может быть ложно истолковано как избыточное содержание жира в организме. При снижении массы безжировых тканей, особенно у пожилых людей, ИМТ может оказаться низким даже при ожирении.

Кроме того, доказано, что риск развития сопутствующих заболеваний связан не столько со степенью ожирения, сколько с особенностями распределения жира в организме. Существуют различные методики определения регионального распределения жира. Подкожный жир измеряют антропометрическим методом с помощью специального калипера.

Простым способом установления типа ожирения является вычисление отношения величины окружности талии к окружности бедер. При преимущественном накоплении жира в абдоминальной области (абдоминальное ожирение), этот показатель превышает 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин. Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) считается более надежным показателем риска развития осложнений при ожирении, чем ИМТ или толщина подкожной складки.

В последнее время для оценки выраженности абдоминально-висцерального ожирения используются показатели ОТ и сагиттального диаметра тела (СДТ). Об избытке висцерального жира свидетельствует окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин.

СДТ измеряют следующим образом: в положении обследуемого лежа на спине с помощью линейки измеряют условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежит обследуемый. Уровень СДТ ≥ 21 см является критическим, свидетельствующий об избыточном накоплении висцеральной жировой ткани.

Таким образом, при оценке состояния пациента определение ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ должно осуществляться наряду с такими основными показателями жизнедеятельности, как АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела. Определение ИМТ и ОТ позволяет не только оценить степень и тип ожирения, но и риск развития сопутствующих заболеваний.

При диагностике ожирения большое значение имеет определение массы жировой ткани, а не общей массы тела. Эти две величины взаимозависимы, но не абсолютно. В норме у мужчин жир не превышает 12% массы тела, у женщин — 20%. У тучного жир может достигать

40–50% массы тела и более. Наиболее точно определить количество жира возможно с помощью методик, основанных на оценке общего содержания воды и калия в организме. На практике эти методы используются редко, так как для их проведения необходимы специально оборудованные лаборатории. В последние годы все большее значение приобретают такие методики прямого измерения жира, как КТ и магнитно-ядерный резонанс. С помощью КТ или МРТ можно определить количество и топографию жира в организме, рассчитать объем и площадь висцеральной жировой клетчатки. Недостатком методик является существенная лучевая нагрузка, что ограничивает частоту исследований для одного пациента. Достаточной информативностью для оценки количества подкожного жира обладает УЗИ. И наконец, оценить количество мышечной (тощей) и жировой ткани в организме можно с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Клинический осмотр пациента с ожирением должен быть направлен прежде всего на выявление тех признаков заболевания, которые могут говорить о его вторичном (симптоматическом) характере. При этом надо помнить, что ожирение само по себе приводит к нарушению функции половых желез, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы. И, например, симптом Бэра (симптом «грязных локтей») в равной мере может наблюдаться как при гипотиреозе, так и первичном ожирении. «Гипоталамические» стигмы: цианотичные стрии, пигментация в местах трения, акантоз тучных, нечистота кожи, которые ранее расценивались, как признаки первично-гипоталамических нарушений, в настоящее время рассматриваются как следствие и проявление функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы при ожирении. Степень их выраженности определяется длительностью и тяжестью первичного ожирения.

Лабораторная диагностика у пациентов с ожирением включает в себя общепринятые методы исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови). Важно исследовать липидный спектр крови, уровень мочевого кислоты, глюкозы. Учитывая частое

нарушение коагуляции у пациентов с ожирением необходимо выполнить коагулограмму (повышение уровня фибриногена, угнетение фибринолиза). При необходимости исследуется гормональный статус (для исключения эндокринных причин ожирения). Необходимо помнить, что для первичного ожирения характерны гиперинсулинизм, вторичный гиперальдостеронизм, повышенное содержание эстрадиола, нарушение соотношения ЛГ/ФСГ.

Инструментальные исследования пациента с ожирением должны включать в себя методы оценки функции внешнего дыхания (включая спирометрию, насыщение крови кислородом, газовый состав крови по показаниям), ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковую доплерографию аорты и ее ветвей, вен нижних конечностей, УЗИ органов брюшной полости и почек (часто малоинформативно у больных с морбидным ожирением). По показаниям проводится рентгенография или КТ черепа, офтальмоскопическое и электроэнцефалографическое исследования.

Первичное (экзогенно-конституциональное) ожирение дифференцируют от различных типов симптоматического ожирения: генетических синдромов (остеодистрофия Олбрайта, синдром Прадера—Вилли, синдром Лоренса—Муна—Бидля и др.); заболеваний центральной нервной системы (адипозогенитальная дистрофия, опухоли головного мозга, на фоне психических заболеваний и др.); ятрогенного ожирения (на фоне приема глюкокортикоидов, антидепрессантов, нейролептиков, препаратов для лечения эпилепсии, сахароснижающих препаратов из группы сульфонилмочевины и многих других); эндокринных заболеваний (гипотиреоз, синдром Кушинга и болезнь Иценко—Кушинга, гипогонадизм, гиперинсулинизм, глюкостерома, синдром гиперпролактинемии, «пустого» турецкого седла, СТГ-недостаточности).

Ожирение при генетических синдромах развивается с детского возраста, имеет семейный характер и сочетается с другими стигмами определенного синдрома. Ятрогенный характер ожирения можно заподозрить при тщательном сборе анамнеза, избыток массы тела начинает нарастать после приема соответствующих лекарственных препаратов. Ярким примером

ожирения на фоне приема лекарственных средств является ятрогенный (экзогенный) синдром Кушинга, связанный с действием глюкокортикоидов, которые больной может принимать по поводу неэндокринного заболевания (бронхиальная астма, ревматические заболевания, заболевания крови и др.). Для ятрогенного синдрома Кушинга характерны те же клинические синдромы, что и для эндогенного гиперкортицизма. Однако реже наблюдаются гипертензия, гирсутизм, олиго- и аменорея. Отличительная черта экзогенного гиперкортицизма — низкий уровень кортизола в крови и моче из-за угнетения гипоталамо-гипофизарной системы.

В отличие от обычного ожирения синдром Кушинга и глюкостерома сопровождаются избирательным отложением жира на лице, шее, груди, животе в сочетании с относительно тонкими конечностями. Ожирение при синдроме Кушинга характеризуется также багрово-мраморным рисунком кожи, наличием ярких фиолетовых полос растяжения (стрий) на коже живота, бедер, плеч, гирсутизмом у женщин, атрофией мышц и снижением их силы, развитием артериальной гипертензии, остеопороза, нарушением половой функции. Выявляются также соответствующие гормональные изменения (гиперкортизолемиа, сниженный или повышенный уровень АКТГ и др.), гиперплазия обоих надпочечников или опухоль одного из них, опухоль гипофиза.

При гипотиреозном ожирении равномерное отложение жира сочетается с симптоматикой гипотиреоза (сонливость, зябкость, сухость кожи, пастозность, брадикардия, низкие показатели тиреоидных гормонов в крови и др.).

Ожирение при гиперинсулинизме выражается в равномерном отложении жира и приступах гипогликемии (слабость, потливость, чувство голода, дрожь в теле, низкие показатели сахара в крови и др.).

При гипогонадизме ожирение характеризуется отложением жира по женскому типу, евнухоидными пропорциями скелета у мужчин в сочетании с симптомами недостаточности половых желез.

Об адипозогенитальной дистрофии (синдром Пехкранца—Бабинского—Фрелиха) свиде-

тельствует отложение жира по женскому типу в сочетании с резкой гипоплазией или атрофией половых желез, половых органов и вторичных половых признаков. Заболевание выявляется обычно после 8 лет, особенно часто после 10–12 лет. При синдроме адипозогенитальной дистрофии вследствие опухоли в области гипоталамуса или гипофиза могут быть симптомы сдавления зрительных нервов (нарушение зрения, битемпоральная гемианопсия вплоть до слепоты), нарушение ликвородинамики с повышением внутричерепного давления, головными болями, рвотой.

Лечение. Ожирение — это хроническое, склонное к рецидивированию заболевание, поэтому лечение его должно быть длительным и постепенным. Лечение ожирения должно быть направлено не только на снижение массы тела, но и на предотвращение развития или устранение уже имеющихся сопутствующих заболеваний. Задачи лечения ожирения: снижение массы тела с обязательным уменьшением риска развития сопутствующих ожирению заболеваний, стабилизация массы тела, адекватный контроль сопутствующих ожирению метаболических нарушений, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

Для оценки эффективности лечения ожирения используются рекомендованные ВОЗ количественные стандарты: снижение массы тела менее 5% от исходной за год — недостаточный эффект, 5–10% — удовлетворительный эффект, более 10% — хороший эффект. При этом рекомендуется тактика постепенного снижения массы тела на 0,5–1 кг в неделю. При таком подходе снижение массы тела происходит за счет жировой ткани, при большей скорости снижения массы тела (более 1 кг в неделю) происходит большая потеря тощей массы. Более интенсивное снижение массы тела может быть показано больным с высоким риском метаболических осложнений, с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м²) и синдромом обструктивного апноэ во сне, перед проведением плановых хирургических операций. Положительным результатом лечения считается также стабилизация массы тела на достигнутом уровне, при этом допускается увеличение массы тела не более чем

на 3 кг в течение 2 лет после снижения массы тела.

В настоящее время для лечения ожирения применяются консервативные и хирургические методы. К консервативным относятся немедикаментозные (обучение больных, рациональное питание, повышение физической нагрузки, изменение образа жизни) и медикаментозные методы. Выбор метода лечения необходимо проводить с учетом влияния ожирения на состояние здоровья пациента (табл. 11.3).

Основным методом лечения ожирения является диетотерапия. При назначении диетотерапии должны быть учтены следующие основные принципы:

- применение рациона пониженной энергоценности за счет жиров и углеводов, но содержащего все незаменимые пищевые вещества;
- физиологически нормальное или несколько повышенное содержание белка в рационе (не менее 1 г на 1 кг нормальной массы тела пациента, в среднем 70–80 г или 15–20% от суточной энергоценности пищи);
- ограничение в рационе жиров (в среднем 45–50 г или 25% от суточной энергоценности пищи) за счет животных жиров;
- доля углеводов в суточной энергоценности должна составлять 55–60%; источниками углеводов должны быть богатые пищевыми волокнами, витаминами и минеральными веществами продукты (хлеб из муки грубого

помола, крупы из цельного зерна, бобовые, овощи, малосладкие ягоды и фрукты);

- ограничение поваренной соли до 5–7 г/сут;
- умеренное ограничение приема жидкости — до 1–1,2 л в день;
- исключение возбуждающих аппетит продуктов и блюд (пряности, копчености, соленья, крепкие бульоны и соусы из рыбы и мяса);
- исключение любых алкогольных напитков, которые ослабляют самоконтроль за потреблением пищи и сами являются источником энергии за счет этилового спирта, а часто и сахаров;
- соблюдение режима 5–6-разового питания с достаточным объемом пищи для чувства насыщения.

При снижении массы тела на фоне гипокалорийной диеты нормализуется артериальное давление, снижается уровень ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП. Эти положительные сдвиги наблюдаются даже при потере массы тела менее 5% от первоначальной.

Полагают, что нормализация метаболических процессов при снижении массы тела связана с повышением чувствительности тканей к инсулину вследствие уменьшения как общей массы жира, так и массы висцерального жира. Вместе с тем уменьшение жира в диете уже само по себе может привести к снижению уровня триглицеридов и инсулина в крови.

Процесс похудения включает два этапа: первоначальное снижение массы тела и поддержа-

Таблица 11.3

Выбор метода лечения ожирения (по Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер, 2004)

Метод лечения	Диапазон ИМТ (кг/м ²)				
	25–26,9	27–29,9	30–34,9	35–39,9	≥ 40
Диета, повышение физической активности, изменение образа жизни	При наличии сопутствующих заболеваний*	При наличии сопутствующих заболеваний	+	+	+
Лекарственная терапия	—	При наличии сопутствующих заболеваний	+	+	+
Хирургические методы	—	—	—	При наличии сопутствующих заболеваний	+

Примечание. + — лечение проводят независимо от наличия сопутствующих заболеваний.

* Профилактика увеличения массы тела изменением образа жизни показана при ИМТ ≥ 25 кг/м² даже в отсутствие сопутствующих заболеваний.

ние достигнутого результата. На первом этапе применяются диеты с умеренным дефицитом калорий (1200–1800 ккал/сут), диеты с выраженным дефицитом калорий (300–800 ккал/сут), разгрузочные дни. При легком и умеренном ожирении эксперты ВОЗ рекомендуют снижение энергоценности на 500–600 ккал/сут, при тяжелом — на 1000 ккал/сут. При этом темп снижения массы тела — на 1,5–2 и 3,5–4 кг в месяц соответственно. При адаптации к диете и прекращении снижения массы тела осуществляют дальнейшее уменьшение энергоценности рациона. Однако снижение суточной энергоценности ниже 1200 ккал в домашних условиях не рекомендуется. Повышают эффективность диетотерапии разгрузочные (мясные, рыбные, молочные, фруктово-овощные) дни, которые применяют 1–3 раза в неделю. При замедлении снижения массы тела можно на 1–2 дня назначить голодные дни. Более длительное голодание допустимо только в условиях стационара.

Поддержание достигнутой массы тела — наиболее трудная задача при диетотерапии. На этом этапе важно создать правильную мотивацию и психологический настрой у больного, осуществлять контроль со стороны врача и самоконтроль со стороны больного (ведение дневников питания).

Эффективность лечения ожирения повышается при сочетании сбалансированного питания и физических нагрузок. При физической нагрузке окислительные процессы в мышцах идут гораздо интенсивнее, чем в покое, соответственно усиливается и расход метаболитов — углеводов и жирных кислот. Кроме того, показано, что на фоне физических нагрузок повышается чувствительность тканей к инсулину и уменьшается гиперинсулинизм, улучшаются показатели липидного спектра крови, снижается артериальное давление. Таким образом, физические нагрузки должны использоваться как для профилактики ожирения, так и для его лечения, в том числе осложненных форм заболевания. Однако сложность заключается в том, что до последнего времени не разработаны оптимальные режимы физических нагрузок. Ряд исследователей рекомендует нагрузки небольшой интенсивности, но продолжительные

по времени. Это могут быть длительные пешие, лыжные и велосипедные прогулки, плавание. При таких нагрузках расходуются в основном триглицериды, а при нагрузках большей интенсивности — углеводы. При выраженном ожирении надо начинать с небольших физических нагрузок (ходьба), регулярно повторяемых длительное время. При ожирении 1–2-й степени нагрузки могут быть значительной интенсивности. К противопоказаниям применения значительных физических усилий относятся тяжелые формы сердечной и легочной недостаточности, гипертонической болезни и ИБС, острые формы инфекционных заболеваний, декомпенсированный сахарный диабет, некоторые заболевания костно-мышечной системы. Важна мотивация пациента и регулярность физических упражнений.

Для фармакотерапии ожирения в нашей стране в основном используются два препарата: сибутрамин (редуксин) и орлистат (ксеникал, орсотен).

Сибутрамин относится к препаратам центрального действия и действует как ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Этот препарат не только уменьшает аппетит и потребность в пище, но и, стимулируя активность симпатoadреналовой системы, повышает расход энергии. Сибутрамин назначают сначала по 10 мг/сут, при необходимости дозу можно увеличивать до 15 мг/сут или уменьшать до 5 мг/сут. В многочисленных исследованиях на фоне приема сибутрамина выявлено снижение массы тела, ОТ и ОБ, концентрации липидов, мочевой кислоты, глюкозы крови.

Показано также увеличение эффективности от применения этого препарата на фоне диетотерапии. Наиболее длительно применение сибутрамина изучали в клиническом испытании STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance). Спустя 24 мес. исследование завершили 58% участников, получавших сибутрамин. Примерно в половине случаев отмена сибутрамина была обусловлена побочными эффектами: увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений, сухость во рту, тошнота, бессонница. Эффективность сибутрамина подтверждена также в нашем ис-

следования. В течение 12 нед. 20 пациентов с ожирением (средний ИМТ $37 \pm 4,3$ кг/м²) получали препарат по 10–15 мг/сут на фоне умеренно гипокалорийной диеты и увеличения физической активности. В результате лечения снижение массы тела составило в среднем $9 \pm 1,2$ кг (8,9% от исходной массы тела). На фоне лечения отмечалось достоверное снижение показателей ИМТ, ОТ, ОБ, уровня холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, мочевой кислоты. Переносимость препарата была хорошей. Только у 15% больных отмечались проходящие легко выраженные нежелательные явления (сухость во рту, жажда, тошнота), исчезавшие через 3–4 нед. от начала лечения. Существенных изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления не отмечалось.

Сибутрамин противопоказан при беременности и лактации, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, психических заболеваниях, некомпенсированной артериальной гипертензии (АД выше 145 и 90 мм рт. ст.), ИБС и нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы, а также одновременно с ингибиторами МАО и психотропными препаратами. Наиболее частые побочные эффекты (менее чем у 10% пациентов) — сухость во рту, анорексия, бессонница, потливость, запоры. Препарат разрешен для постоянного применения в течение двух лет.

К другим анорексигенным препаратам центрального действия относятся агонисты катехоламинов — дезопимон, мазиндол, бензфетамин и др. Однако их применение ограничено из-за выраженных побочных эффектов: повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений, увеличения потребности миокарда в кислороде, ухудшения углеводного обмена.

Орлистат (ксеникал) — первый препарат для лечения ожирения, действующий не системно, а только в ЖКТ. Он подавляет активность панкреатической и кишечной липазы, предотвращая всасывание примерно 30% жиров, поступающих с пищей. Препарат назначают по 120 мг три раза в сутки вместе с основными приемами пищи. Эффективность орлистата

при лечении ожирения доказана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний. Кроме снижения массы тела, выявлены благоприятные сдвиги содержания общего ХС, ХС ЛПНП, глюкозы, инсулина, уровня артериального давления. Однако в 20–40% случаев прием орлистата сопровождается побочными эффектами по типу желудочно-кишечных расстройств (жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм), что требует ограничения приема жиров с пищей. Увеличение на этом фоне потребления других питательных веществ вместо жиров может привести к возрастанию суммарной калорийности диеты и массы тела. Поэтому для эффективного лечения орлистатом необходимо соблюдение диеты. При длительном приеме препарата возможно нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E, К) и β-каротина, хотя в публикациях по исследованию динамики содержания витаминов в крови в процессе лечения орлистатом не отмечено снижения их уровней ниже нормальных значений. Однако при длительном лечении орлистатом рекомендуется дополнительный прием поливитаминов. Орлистат разрешен для постоянного применения в течение двух лет.

В ряде случаев при лечении ожирения используются биостимуляторы (женьшень, элеутерококк и др.), а также добавки, содержащие кофеин, пищевые волокна, волокна из панцирей морских ракообразных (хитосорб), растительных веществ, обладающих ферментативной активностью (бромелайн). Однако серьезные научные результаты, свидетельствующие об эффективности этих средств при лечении ожирения, в настоящее время отсутствуют.

В последние годы получили значительное развитие и хирургические методы лечения ожирения. В 50–60-х годах XX в. в хирургии выделился целый раздел, посвященный оперативному снижению массы тела у больных ожирением, названный «бариатрической хирургией» (от греч. *baros* — тучный, весомый, тяжелый). К настоящему времени предложено около 40 различных видов бариатрических операций, которые по механизму действия можно разделить на 4 группы:

- 1) операции, направленные на уменьшение площади всасывания (еюноилеошунтирование, еюноколоношунтирование, дуоденоилеошунтирование и др.);
- 2) операции, ограничивающие объем потребляемой пищи (различные виды гастропластики, бандажирования и баллонирования желудка);
- 3) оперативные вмешательства, сочетающие два предыдущих механизма (гастрошунтирование, билиопанкреатические шунтирование, сочетание гастропластики с еюноилеошунтированием);
- 4) пластические операции (дермолипэктомия, аспирационная липэктомия, липосакция и др.).

Показаниями к хирургическому лечению больных ожирением считаются:

- 1) ожирение 3-й степени (морбидное ожирение) при ИМТ более 40 кг/м², которое прогрессирует несмотря на многократные попытки консервативного лечения;
- 2) ожирение 2-й степени (ИМТ 35–40 кг/м²) при наличии сопутствующих заболеваний или осложнений, резко ухудшающих прогноз;
- 3) неэффективность консервативного лечения в течение 5 лет, подтверждаемая медицинской документацией;
- 4) атерогенная дислиппротеидемия, не купирующаяся консервативными методами;
- 5) семейные и социальные проблемы, включая невозможность соблюдать элементарные требования гигиены тела.

Противопоказаниями для хирургического лечения ожирения являются психические заболевания, алкоголизм, наркомания, беременность, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (сердечная декомпенсация, цирроз печени, почечная недостаточность). Возраст обычно ограничивается 18–60 годами.

Среди шунтирующих операций на тонкой кишке наибольшее распространение получили различные модификации еюноилеошунтирования (ЕИШ). Суть операции состоит в нало-

жении анастомоза между начальным отделом тощей и терминальным отделом подвздошной кишки и выключении таким способом из процесса пищеварения большей части тонкой кишки. Несмотря на значительную и стабильную потерю массы тела, после такой операции возможно развитие ряда серьезных осложнений: минеральный и электролитный дисбаланс (снижение уровней натрия, калия, магния в сыворотке крови); снижение концентрации хлоридов в сыворотке крови; гипоальбуминемия, гипокальциемия, недостаточность витамина D, склонность к ацидозу, остеопороз и остеомалация; классическая мальабсорбция с развитием витаминной недостаточности, анемии, отеков, алопеции; холелитиаз из-за низкого содержания желчных солей; почечно-каменная болезнь, обусловленная избыточной абсорбцией оксалатов; осложнения со стороны ЖКТ в виде диареи, кишечного пневматоза, псевдозакупорки толстой кишки, энтеропатии или байпас-энтерита. Описаны и внекишечные осложнения после ЕИШ: артрозо-артрит, периферическая нейропатия, перикардит, плеврит, узловатая эритема, неспецифический пустулезный дерматоз. Заболевания печени возникают у 30% больных. В отдаленные сроки после ЕИШ на фоне стеатоза развивается хронический гепатит вплоть до цирроза печени. Со стороны крови могут наблюдаться гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения. Причиной многих из перечисленных осложнений является синдром «слепой петли», в которой развивается хроническая интоксикация с последующим нарушением функции печени и другими осложнениями.

Более сложными вариантами шунтирующих операций являются наложение дуоденоюнального анастомоза, билиоинтестинальное и билиопанкреатические шунтирование. Количество осложнений при данных вмешательствах значительно меньше. Кроме того, последний из указанных методов имеет очень высокую эффективность при лечении гиперхолестеринемии. При нормохолестеринемии уровень общего холестерина сыворотки крови уменьшается на 30%, при гиперхолестеринемии — на 45%.

При этом концентрация ХС ЛПВП не меняется, а уровень ХС ЛПОНП снижается.

Если операции на тонкой кишке преследуют цель ограничить площадь всасывания, то операции, ограничивающие объем желудка (рестриктивные операции), позволяют добиться снижения массы тела за счет ограничения количества потребляемой пищи и достижения раннего чувства насыщения. В настоящее время из таких операций проводятся вертикальная гастропластика и гастробандажирование. Предпочтение отдается последнему методу, так как он менее травматичен и имеет меньше осложнений. Бандажная гастропластика осуществляется с помощью кольца из инертных полимерных материалов диаметром 45–50 мм, которое фиксируется на теле желудка и как бы разделяет его на две части. В результате пациенты начинают насыщаться меньшими количествами пищи.

С 90-х годов прошлого века получили развитие и все активнее применяются лапароскопические технологии при проведении хирургического лечения ожирения (лапароскопическая гастропластика, гастробандажирование). Наименее инвазивным эндоскопическим методом является установка внутрижелудочковых баллонов. Методика привлекает простотой выполнения, малотравматичностью и возможностью достижения существенного снижения массы тела без значительных дополнительных усилий со стороны пациента. Баллон снабжен гладким силиконовым клапаном, имплантируется с помощью эндоскопа в желудок и наполняется стерильным изотоническим раствором натрия хлорида в смеси с метиленовым синим в соотношении 50:1. Заполняя часть объема желудка, баллон способствует более раннему насыщению и соответственно меньшему потреблению пищи, кроме того замедляется эвакуация пищевого комка из верхних отделов желудка. Этот метод лечения предназначен для кратковременного использования у пациентов с умеренно выраженным ожирением при неэффективности консервативного лечения. А также может применяться у больных с тяжелыми формами ожирения для предварительного снижения массы тела перед другой бариатрической

операцией. Рекомендуемый срок нахождения баллона в желудке составляет 6 мес. Побочные эффекты (боли в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, слюнотечение) наблюдаются у большинства пациентов в первые 1–3 дня после вмешательства и со временем проходят. Однако данная методика дает временный эффект и не обеспечивает пожизненного стабильного снижения массы тела, уступая по эффективности хирургическим методам лечения.

С 1995 г. впервые стала использоваться лапароскопическая методика установления желудочных песмейкеров (электростимуляторов). Смысл ее заключается в индуцировании пареза желудка и чувства раннего насыщения путем электростимуляции нервов желудка. Однако данная методика находится на стадии разработки и изучения отдаленных результатов.

Пластические косметические операции у больных ожирением выполняются на заключительном этапе лечения после существенного снижения и стабилизации массы тела, но не ранее чем через полгода при отсутствии нарушений гомеостаза. Эти операции не используются как самостоятельные методы лечения ожирения, так как не позволяют добиться эффективного снижения массы тела, не оказывают существенного влияния на течение сопутствующих заболеваний и не предотвращают дальнейшее увеличение массы тела. К пластическим операциям относятся: пластика по поводу грыж передней брюшной стенки, дермолипэктомия (одновременная резекция кожи и подкожной жировой клетчатки), липосакция (удаление подкожного жира с помощью вакуумного разрежения).

При симптоматическом ожирении в первую очередь проводится лечение основного заболевания.

Профилактика. Для предупреждения развития ожирения необходимо пожизненное рациональное сбалансированное питание, систематические физические упражнения, которые выбираются с учетом возраста, наличия сопутствующих заболеваний. Профилактические мероприятия необходимы в первую очередь лицам с наследственной предрасположенностью к ожирению, в возрасте старше 45 лет у мужчин

и 55 лет у женщин, при наличии ранних факторов риска метаболического синдрома (гиперлипидемия, нарушенная гликемия натощак), при ИМТ более 25 кг/м² у нерожавших женщин.

Прогноз. При раннем и систематическом лечении прогноз благоприятный. В случае прогрессирования заболевания нарушается деятельность практически всех органов и систем организма, что снижает трудоспособность, увеличивает риск смертности, сокращает продолжительность жизни в среднем на 7–12 лет. Основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ИМ, инсульт и т.д.), СД, онкологические заболевания.

Литература

- Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11. — № 27 (199). — С. 1477–1479.
- Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О. Возможности применения препарата сиофор (метформина гидрохлорид) у женщин с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела // Пробл. репродукции. — 2001. — Т. 7. — № 2. — С. 49–55.
- Бабенков Г.Д., Глазунов В.К., Усов С.Н. О выборе способа хирургической коррекции морбидного ожирения и метаболического синдрома: Материалы III Российского симпозиума «Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений». — СПб., 2004. — С. 22–23.
- Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. — М.: Бином, 2004. — 240 с.
- Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 67–71.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 56–60.
- Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация) // В кн.: Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — С. 12–13.
- Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9. — С. 1140–1146.
- Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики // Сахарный диабет. — 2005. — № 3. — С. 45–50.
- Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ пищевого поведения при ожирении // Невропат. и психиатр. — 2001. — № 12. — С. 19–24.
- Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Нарушения пищевого поведения и коморбидные симптомы при ожирении и методы их коррекции // Невропат. и психиатр. — 2000. — № 12. — С. 49–52.
- Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 128 с.
- Гогаева Е.В. Ожирение и нарушение менструальной функции // Гинекология. — 2001. — № 5. — С. 174–176.
- Дедов И.И., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Обучение больных ожирением. Программа. — М., 2001. — С. 1–52.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 432 с.
- Ивлева А.Я., Старостина Е.Г. Ожирение — проблема медицинская, а не косметическая. — М.: Би., 2002. — 176 с.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. — М.: Практическая медицина, 2009. — 400 с.
- Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 82–87.
- Мкртумян А. Ксеникал: снижение массы тела и контроль нарушений метаболизма // Врач. — 2001. — № 11. — С. 43–44.
- Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2006. — 11 с.
- Плохая А.А., Воронцов А.В., Новолодская Ю.В., Бутрова С.А., Дедов И.И. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 4. — С. 18–22.
- Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 619–629.
- Потемкин В.В., Максина А.Г., Троицкая С.Ю., Федотова Е.А. Влияние снижения массы тела на структурно-функциональные параметры клеточных мембран при ожирении у женщин // Рос. мед. журн. — 2004. — № 5. — С. 11–14.
- Потемкин В.В., Троицкая С.Ю. Жировая ткань: ее значение в норме и при патологии // Рос. мед. журн. — 2006. — № 5. — С. 54–56.
- Потемкин В.В., Троицкая С.Ю. Современные представления об ожирении и его лечении // Рос. мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 51.
- Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Федотова Е.А. Роль наследственных факторов в развитии ожирения у женщин (клинико-генеалогический анализ) // Рос. мед. журн. — 2004. — № 4. — С. 8–9.
- Седов В.М., Гостевой А.А. Лапароскопическая технология в хирургическом лечении крайних форм ожирения // Вестник хирургии. — 2003. — № 1. — С. 26–28.
- Яблочкина Т.О., Пигарова Е.А. Лекции: гиперфагия и ожирение // Ожирение и метаболизм. — 2013. — № 1 (34). — С. 14–17.
- Bautisto-Castano I., Molino-Cabrillana J., Montoya-Alonso J.A. et al. Cardiovascular risk factors in overweight

- and obesity. Changes after a weight loss treatment // *Med. Clin.* — 2003. — Vol. 121 (13). — P. 485–491.
- Carbone D.J., Seftel A.J.* Erectile dysfunction. Diagnosis and treatment in order men // *Geriatrics.* — 2002. — Vol. 57 (9). — P. 18–24.
- Diaz M.E.* Hypertension and obesity // *J. Hum. Hypertens.* — 2002. — Vol. 16 (Suppl. 1). — P. S18–S22.
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287 (3). — P. 356–359.
- Frayn Kn., Arner P. et al.* Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease // *Essays Biochem.* — 2006. — Vol. 42. — P. 89–103.
- Grundy S.M.* Metabolic complications of obesity // *Endocrine.* — 2000. — Vol. 13 (2). — P. 155–165.
- Ho S.C., Chen Y.M., Woo J.L. et al.* Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors // *Int. J. Obes. Relat. Met. Disord.* — 2001. — Vol. 25. — № 11. — P. 1689–1697.
- Hu F.B.* Sedentary lifestyle and risk of obesity and 2 type of diabetes // *J. Womens Health (Larchmt).* — 2003. — Vol. 12 (2). — P. 163–172.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 683–689.
- Mandrup-Poulsen T.* β -cell Apoptosis. Stimuli and Signaling // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50 (Suppl. 1). — P. S58–S63.
- Reaven G.M.* Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 286–288.
- Stefa W., Kantartzis K. et al.* Causes and metabolic consequences of fatty liver // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29 (7) — P. 939–960.
- Waine C.* Obesity and weight management in primary care. — Blackwell science Ltd., 2002.
- Watkins M.L., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al.* Maternal obesity and risk for birth disease // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111 (5 Part 2). — P. 1152–1158.
- Ziegler O., Quilliot D., Guerci B. et al.* Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity // *Diabetes metab.* — 2001. — Vol. 27. — P. 261–270.

11.3. Ожирение у детей и подростков (О.В. Бородина)

Эпидемиология. За прошедшие 20 лет в развитых странах мира значительно возросло число детей с ожирением. Это увеличение отмечено практически во всех возрастных группах: с 2 до 5 лет — с 5 до 14%; с 6 до 11 лет — с 4 до 19%, а среди подростков — с 5 до 17%. Проблема

роста числа тучных детей коснулась даже тех стран и регионов, для которых ожирение не было характерно. В некоторых районах Африки ожирение у детей стало большей проблемой, чем истощение. По последним статистическим данным в этих районах около 0,7% детей страдают от истощения, тогда как избыточный вес отмечается более чем у 3% детей. Быстрый рост числа детей с ожирением отмечается в Японии и Китае. Предполагается, что в разных регионах России избыточный вес и тучность имеют от 6 до 10% детского населения.

Этиология. У подавляющего большинства тучных детей ожирение носит первичный или экзогенно-конституциональный характер. Каждый ребенок наследует от своих родителей особый генетический набор, определяющий активность обменных процессов, регуляцию аппетита и множества других процессов, от которых зависит индивидуальные особенности организма к накоплению жира в организме. Давно известен тот факт, что ожирению наиболее подвержены дети, родители которых также страдают излишним весом. При этом риск развития ожирения у ребенка составляет 85%, если оба родителя страдают ожирением и всего 10%, если родители имеют нормальный вес.

В детском возрасте выделяют несколько критических периодов, когда определенные физиологические особенности способствуют реализации генетической предрасположенности к развитию ожирения. Первый критический период начинается после рождения ребенка.

У плода относительно малое содержание жировой ткани. К рождению оно составляет приблизительно 12%. После рождения ребенок начинает активно расти и наращивать массу тела, которая к году практически утраивается. Соответственно вместе с массой тела возрастает доля жировой ткани, которая у годовалого ребенка уже приближается к 20%. Свободное вскармливание, ранний переход на искусственное вскармливание, использование сладких напитков (чая, сока), несвоевременное введение прикорма в виде каш и блюд с общего стола семьи могут способствовать формированию повышенного аппетита и избыточной массы у детей на первом году жизни.

Второй пик детского ожирения отмечается в возрасте 5–6 лет, когда постоянное перекармливание ребенка с первых лет жизни приводит к выраженному клиническому ожирению.

Следующий пик роста детского ожирения приходится на период полового созревания. К этому предрасполагают физиологические особенности этого периода. Бурная перестройка и активация отдельных ядерных структур гипоталамической области, установление новых функциональных взаимосвязей системы гипоталамус-гипофиз-эндокринные железы, а также усиление анаболических процессов, связанных с ускорением роста и половым созреванием, сопровождается увеличением количества жировой ткани в организме как необходимого источника, обеспечивающего эти энергоемкие процессы в организме подростка. Основными факторами, способствующими росту ожирения в этот период, являются употребление высококалорийных продуктов и гиподинамия. Согласно опросу родителей полных детей, 85% из них никогда не занимались спортом и избегали физических нагрузок. Повторяя поведение родителей, дети большую часть времени проводят перед телевизором или компьютером, любят полежать и не занимаются физкультурой.

Наличие у подростка минимальных отклонений в ЦНС обуславливает у него более тяжелое течение ожирения, которое проявляется быстрой прибавкой массы тела (15–20 кг в год), артериальной гипертензией, транзиторными нейроэндокринными нарушениями. В научной литературе это состояние имеет разные названия: гипоталамический синдром пубертатного периода, транзиторный ювенильный синдром, пубертатно-юношеский диспитуитаризм и др. В МКБ-10 это состояние обозначено шифром, как гипоталамическая дисфункция в пубертатном периоде.

Этиологические факторы, приводящие к развитию гипоталамической дисфункции в пубертатном периоде:

- 1) перинатальная энцефалопатия;
- 2) нейротоксикоз;
- 3) черепно-мозговые травмы;
- 4) нейроинфекции (менингоэнцефалит);

- 5) частые инфекции верхних дыхательных путей и хронические очаги инфекции носоглотки;
- 6) стрессы;
- 7) ранняя половая жизнь, беременности и аборты;
- 8) хроническая интоксикация (наркотики, алкоголь).

Действие любого из указанных факторов у подростков на фоне высокой гормональной активности эндокринной системы может способствовать возникновению функциональных нарушений в системе гипофиз–гипоталамус и значительно усугубить течение ожирения.

Клиническая картина. Нарушения со стороны различных органов и систем организма у детей с ожирением представлены в табл. 11.4.

Таблица 11.4

Нарушения со стороны различных органов и систем организма у детей с ожирением

Система	Нарушения
Эндокринная	Нарушение углеводного обмена Метаболический синдром Гиперандрогения Эффекты воздействия на рост и пубертат
Кардиоваскулярная	Артериальная гипертензия Гиперлипидемия Высокий риск коронарной болезни сердца во взрослом возрасте
Гастроинтестинальная	Неалкогольный жировой гепатоз Желчнокаменная болезнь
Дыхательная	Ночное апноэ Гиповентиляционный синдром
Костно-мышечная	Вальгусная деформация нижних конечностей
Нервная	Идиопатическая внутричерепная гипертензия Депрессия
Система репродукции	Неправильный пубертат Нарушение менструального цикла Синдром поликистозных яичников Гинекомастия

Избыток жировой ткани способствует активному росту ребенка, и, как правило, дети с ожирением опережают своих сверстников в физическом развитии на 2–3 года. Вместе

с тем у них чаще можно выявить нарушения опорно-двигательного аппарата в виде *genu varum* или *genu valgum* или других костных нарушений, которые проявляются болями в пояснице, коленных, голеностопных, тазобедренных суставах. Избыточная масса тела способствует формированию плоскостопия, а в дальнейшем возникновению артрита.

Большой процент детей с ожирением имеет нарушения со стороны органов ЖКТ. При УЗИ врачи нередко находят дискинезию желчевыводящих путей, жировой гепатоз. Осложнением тучности в детстве являются храп и ночные апноэ. В результате гипоксии ЦНС в ночное время дети с ожирением могут иметь более низкий уровень интеллектуального развития.

Избыток жировой ткани вносит свой патологический вклад в половое созревание подростков с ожирением. В его основе лежат как изменения центральных регулирующих механизмов, так и изменения метаболизма половых стероидов на периферии, в частности в жировой ткани. У девушек ожирение влияет как на сроки появления вторичных половых признаков, так и на становление менструальной функции. Для нормальной циклической деятельности яичников при половом созревании немаловажное значение имеет масса жировой ткани в организме. Согласно гипотезе Frisch-Rovelle, менструации наступают тогда, когда жировая ткань составляет в организме не менее 22%. Так как полные девочки растут быстрее и «критическую» массу набирают в более раннем периоде, менструации у них начинаются значительно раньше, хотя часто долго не устанавливаются и в дальнейшем нередко носят нерегулярный характер.

У толстых мальчиков имеется тенденция к более раннему или более позднему наступлению пубертата, который зачастую протекает с нарушением очередности в появлении вторичных половых признаков. При выраженной степени ожирения юноши имеют характерный гиноидный-псевдоевнухоидный фенотип: высокая талия, феминизация фигуры, малые размеры половых органов, высокий тембр голоса, избыточные отложения жира в области молочных желез.

Ожирение в детском возрасте ассоциировано с артериальной гипертензией. До 80% детей и подростков с ожирением имеют повышенное артериальное давление. По данным Богалузского кардиологического исследования, около 60% детей с ожирением в возрасте 5–10 лет имеют один из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальную гипертензию, гиперлипидемию или гиперинсулинемию. Рост заболеваемости ожирением сопровождается увеличением числа детей, больных СД 2. У 25% детей с ожирением выявляется нарушение толерантности к глюкозе, еще у 4% детей — скрытый СД 2. Наличие у большого процента детей и подростков с ожирением факторов риска развития СД 2 и кардиососудистой патологии определило актуальность диагностики метаболического синдрома в детском возрасте.

Метаболический синдром у детей и подростков. В 2007 г. Международной федерацией диабета (IDF) предложены новые критерии метаболического синдрома (МС) для детей и подростков. Рекомендации дифференцированы в зависимости от возраста на три группы: от 6 до 10 лет, от 10 до 15 лет и старше 16 лет.

Во всех трех группах абдоминальное ожирение диагностируется по величине ОТ. Достаточно много исследований показали, что ОТ по сравнению с ИМТ не только у взрослых, но и у детей является более четким предвестником плохой чувствительности к инсулину.

В данных критериях норматив ОТ выражен в перцентилях, что позволяет исключить разницу в абсолютных величинах окружности талии в различных этнических группах.

В *возрастной группе с 6 до 10 лет* МС не диагностируется, в силу того что на сегодняшний день недостаточно знаний о том, насколько увеличение окружности талии в этом возрасте является значимым фактором риска развития СД 2 и сердечно-сосудистой патологии в будущем. Тем не менее если в этом возрасте у ребенка имеется увеличение окружности талии и отягощенная наследственность по МС, ожирению и сердечно-сосудистой патологии, он должен наблюдаться у врача в группе риска по развитию МС и активно снижать массу тела.

В возрастной группе старше 10 лет диагностируют МС при абдоминальном ожирении и наличии двух и более других составляющих. Для максимального удобства диагностики МС критерии АД и показателей липидного обмена максимально приближены к взрослым.

В возрастной группе старше 16 лет разрешено пользоваться критериями МС для взрослых.

Критерии метаболического синдрома у детей и подростков представлены в табл. 11.5.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Основным клиническим проявлением ожирения является избыточное развитие жировой ткани в организме. Однако непосредственная оценка количества жировой ткани в организме сложна, поэтому в практической медицине используются косвенные характеристики.

Начать оценку степени развития жировой ткани у ребенка можно с измерения толщины складки кожи и подкожной жировой клетчатки, собранной на трицепсе или под лопаткой. Ее величина не должна быть больше, чем 10–25 мм у мальчиков и 16–30 мм у девочек (Lohman, 1987).

Следующим этапом диагностики ожирения является определение ИМТ. В международной

педиатрической практике используются три варианта стандартов ИМТ у детей, разработанных разными школами: европейские нормативы T.J. Cole и соавт., американские нормативы CDC и нормативы ВОЗ. Самые современные стандарты ВОЗ рассчитаны для оценки ИМТ детей с первых дней жизни ребенка и применимы для различных этнических групп.

Важным параметром, позволяющим диагностировать абдоминальный характер ожирения у ребенка, служит окружность талии.

Дифференциальный диагноз ожирения сводится к поиску причин, вызвавших прогрессию массы тела. Большое диагностическое значение имеет внешний осмотр пациента с ожирением. Врач отмечает особенности расположения жировых отложений, обращает внимание на состояние кожи, наличие стрий (линейные участки растяжения кожи). В 95–97% случаев ожирение у детей и подростков носит первичный характер. Однако в некоторых случаях ожирение является проявлением другого заболевания или составляющей определенного генетического синдрома. В этой связи наличие определенных клинических особенностей ожирения требует дополнительного обследования у эндокринолога, невропатолога и генетика.

Таблица 11.5

Критерии метаболического синдрома у детей и подростков (Рабочая группа по эпидемиологии и предотвращению диабета при IDF, 2007)

Возрастная группа	Ожирение (ОТ)	Триглицериды	Холестерин ЛПВП	Артериальное давление	Глюкоза, ммоль/л
От 6 до 10 лет	≥ 90-го перцентиля	Метаболический синдром нельзя диагностировать, но необходимо проводить дальнейшее наблюдение, если в семейном анамнезе есть МС или СД 2, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и/или ожирение			
От 10 до 16 лет	≥ 90-го перцентиля или критическая точка для взрослых	≥ 1,7 ммоль/л	< 1,03 ммоль/л	САД ≥ 130 мм рт. ст. ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	≥ 5,6 или СД 2 Если глюкоза плазмы ≥ 5,6 ммоль/л рекомендован оральный тест на толерантность к глюкозе
Старше 16 лет	Использовать уже существующие критерии IDF для взрослых: 1. Если ИМТ ≥ 30 кг/м ² , имеет место центральное ожирение, окружность талии измерять не нужно. В остальных случаях абдоминальное ожирение диагностируется для европейцев при ОТ у мужчин ≥ 90 см, у женщин ≥ 80 см 2. Артериальное давление: систолическое ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. 3. Триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л 4. Холестерин ЛПВП у мужчин < 1,03 ммоль/л; у женщин < 1,29 ммоль/л 5. Глюкоза (ммоль/л) ≥ 5,6 или СД 2				

Другим опорным моментом дифференциальной диагностики ожирения является сбор анамнеза. Важными могут быть сведения о том, когда стала формироваться избыточная масса тела, как быстро ребенок набирал вес и есть ли у него в роду родственники, имеющие ожирение. Раннее начало ожирения (на первом году жизни) и быстрая прогрессия массы тела (уже к 7-летнему возрасту у этих детей ИМТ превышает 35 кг/м^2) заставляет заподозрить у ребенка развитие генетической формы ожирения. Среди них можно выделить моногенные варианты, связанные с поломкой в генах, кодирующих синтез нейропептидов или рецепцию их лигандов, а также генетические синдромы, называемых плеотропными, где наряду с другими обязательными признаками присутствует ожирение.

Моногенные формы ожирения. Среди моногенных форм ожирения более всего изучены генетические дефекты проопиомеланокортина (*Proopiomelanocortin* — *ПОМС*), кокаинрегулируемого и амфетаминрегулируемого транскриптора (*CART*), меланокортина, а также гормона-деривата жировой ткани — лептина.

Врожденный дефицит лептина. Врожденный дефицит лептина является одним из первых описанных моногенных синдромов у человека. Вначале клинические признаки этого состояния были описаны в двух семьях пакистанского происхождения и одной турецкой семье. В пакистанских семьях найдена одна и та же мутация — $\Delta G133$, приводящая к укорочению молекулы лептина с нарушением ее вторичной структуры. Пораженные члены турецкой семьи являлись гомозиготами по миссенс-мутации.

Дефицит лептина у человека проявляется ранним ожирением, повышенным обменом веществ, гипогонадотропным гипогонадизмом, гиперинсулинемией, нарушением функции гипоталамо-питуитарных и тиреоидальных взаимодействий и нарушением количества и функции Т-клеток. Дефицит Т-клеточной реакции указывает на возможность повышенной восприимчивости больных к инфекционным болезням.

Среди всех моногенных форм ожирения человека дефицит лептина отличается наличием эффективной патогенетической терапии. Хоро-

ший клинический результат лечения достигается при введении дозы лептина, эквивалентной 10% от предполагаемой концентрации лептина в крови $0,01 \text{ мг/кг}$. Примечательно, что введение лептина положительно влияет на аппетит, устраняя гиперфагию, приводит к снижению энергетических затрат. Терапия лептином способствует своевременному развитию вторичных половых признаков. Снижение массы тела продолжается в течение всего времени лечения с некоторыми рефрактерными периодами, которые преодолеваются повышением дозы.

Кроме нарушений в структуре молекулы лептина, может отмечаться нарушение чувствительности к лептину.

Патология рецепторов лептина. В описанных в литературе случаях дефицита рецептора лептина дети рождались с нормальной массой тела, но отличались выраженной гиперфагией и агрессивным поведением во время приема пищи. По этой причине они быстро набирали избыток массы тела уже в течение первых месяцев жизни. Температура тела, показатели метаболизма, уровень кортизола и сахара крови были в норме. Подобно пациентам с дефицитом лептина, патология рецептора сопровождалась повышенным уровнем инсулина в плазме. В раннем детстве у пациентов отмечалось отставание в росте, при обследовании было выявлено нарушение базальной и стимулированной секреции гормона роста и снижение уровней ИФР-1 и ИРФСБ-3. Имевший место гипотирозидизм указывал на то, что дефект самого рецептора имеет более выраженные проявления, чем отсутствие самого лептина.

Дефект гена ПОМС. Первыми известными клиническими случаями были описание двух детей, имеющих мутации ПОМС, полностью блокирующие его активность. Клинически оба ребенка имели бледную кожу и рыжие волосы, гиперфагию и ожирение. При обследовании этих детей выявлялась гипокортизолемия, практически до неопределяемых уровней кортизола и АКТГ в плазме. Потерю надпочечникового стероидогенеза связали с нарушением действия АКТГ через MC2R, в то время как рыжие волосы и бледную кожу расценили как результат снижения индуцирующего действия

α -MSH на MC1R в меланоцитах кожи. Гиперфагия и прибавка массы тела, возможно, являются результатом снижения гипоталамического меланокортикоэнергетического сигнала через рецепторы MC4R. По ранее опубликованным данным подобные мутации обнаружены у 0,9% детей с ранним началом ожирения и 0,2% нормальных индивидов.

Плейотропные синдромы с ожирением.

Плейотропные синдромы включают набор физических и умственных отклонений от нормы, среди которых имеется ожирение.

На сегодня известны около 30 плейотропных синдромов, при которых наблюдается ожирение в виде облигатного или факультативного признака. Стратегия позиционного клонирования позволила идентифицировать несколько

генетических дефектов, являющихся причиной таких синдромов (табл. 11.6).

В большинстве случаев установлена генетическая причина этих синдромов. Однако каким образом эти мутации приводят к развитию ожирения на сегодняшний день не известно. Наибольший интерес с точки зрения возможности патогенетического лечения имеет для педиатра синдром Прадера—Вилли.

Синдром Прадера—Вилли. Дети с данным синдромом в отличие от пациентов с первичным ожирением имеют высокий уровень грелина, который, по-видимому, определяет у них повышенный аппетит, гиперфагию и быстрое нарастание массы тела. У большинства пациентов при молекулярно-генетическом обследовании выявляется делеция части 15-й хромосомы.

Таблица 11.6

Плейотропные синдромы с ожирением

Синдром	Другие клинические признаки	Локус	Ген	Реферат
<i>Аутосомно-доминантные синдромы</i>				
Прадера—Вилли	Гипотония, умственная отсталость, низкий рост, гипогонадизм	15q11.2-q12	—	60–64
Олбрайта остеодистрофия наследственная	Низкий рост, изменения скелета	20q13.2	GNAS1	65, 66
Фрагильной X-хромосомы	Умственная отсталость, макроорхидизм	Xq27.3	FMR1	67
Ульнарно-маммарный	Ульнарные дефекты, нарушения полового развития, гипоплазия ногтей	12q24.1	TBX3	68
<i>Аутосомно-рецессивные синдромы</i>				
Барде—Бидля	Умственная отсталость, пигментная ретинопатия, гипогонадизм, нарушения функции или морфологии почек	11q13 (BBS1); 16q21 (BBS2); 3p13 (BBS3); 15q22 (BBS4); 2q31 (BBS5); 20p12 (BBS6)	BBS1- BBS6	69–74
Альстрема	Дистрофия сетчатки, нейросенсорная глухота, диабет	2p13	ALMS1	75, 76
Коэна	Выступающие центральные резцы, офтальмопатия, микроцефалия	8q22	—	77
<i>X-сцепленные синдромы</i>				
Борьесона—Форсмана—Леманна	Умственная отсталость, гипогонадизм, большие ушные раковины	Xq26	PHF6	78
Меймо	Умственная отсталость, эпилепсия, гипогонадизм, микроцефалия	Xp22.13	—	79, 80
Симпсона—Голаби—Бемеля, тип 2	Черепно-лицевые дефекты, скелетные и висцеральные аномалии	Xp22	—	81
Вильсона—Тернера	Умственная отсталость, гинекомастия	Xp21.2	—	82

сомы отца. Данная мутация не объясняет причину повышенного уровня грелина, и поэтому механизм его развития при синдроме Прадера—Вилли остается не понятным. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 10 000–25 000 новорожденных. Характерным признаком заболевания на первом году жизни ребенка является выраженная мышечная гипотония.

Основное проявление заболевания — морбидное ожирение. Наличие ожирения высокой степени тяжести во многом определяет неблагоприятный прогноз. Особенно тяжелое ожирение развивается, если родителям не удастся контролировать количество пищи, принимаемое ребенком. Как показали исследования, ожирение при этом синдроме во многом обусловлено дисфункцией гипоталамуса и нарушением пищевого поведения.

Задержка роста также является одним из ведущих проявлений заболевания. Причина низкорослости при этом синдроме окончательно не установлена. Нельзя исключить, что в основе низких темпов и неудовлетворительного конечного роста лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы с дефицитом синтеза гормона роста. Почти у половины больных задержка роста отмечается уже в период внутриутробного развития. В дальнейшем сохраняются низкие темпы роста, в результате у половины детей и почти у всех взрослых пациентов формируется низкорослость. У большинства пациентов выявляется снижение спонтанной и стимулированной секреции соматотропного гормона и ИРФ-I.

Еще одним проявлением этого синдрома является задержка полового развития. У части мальчиков нарушения полового развития выявляются с рождения в виде крипторхизма и микропениса, к пубертатному возрасту проявления гипогонадизма становятся более выраженными. У большинства пациентов имеет место гипогонадотропный вариант гипогонадизма, но не исключено формирование у небольшой части больных гипергонадотропного варианта.

В состав этого синдрома входит и нарушение углеводного обмена. В основе сахарного

диабета при этом синдроме лежит нарушение секреции инсулина β -клетками, не связанное с иммунными нарушениями. Чувствительность к инсулину у большинства больных сохранена.

В лечении этого состояния наряду с диетой, аноректическими препаратами, сахароснижающими препаратами разных групп в последние годы все большее значение приобретает использование гормона роста. Применение рекомбинантного гормона роста приводит не только к увеличению скорости роста и соответственно к лучшему ростовому прогнозу, но и улучшает «композиционный» состав тела. В результате применения гормона роста уменьшается количество жировой массы и происходит увеличение так называемой тощей массы, что оказывает положительное влияние на продолжительность жизни пациентов.

Обследование ребенка с ожирением. При обращении к врачу ребенку с ожирением необходимо провести следующий обязательный комплекс обследований.

Исследование углеводного обмена. Скрининг нарушений углеводного обмена у детей, имеющих избыточную массу тела или ожирение, необходимо проводить с 10 лет. Частота обследования: каждые 2 года.

Исследование начинают с определения глюкозы крови натощак. В случае выявления пограничных показателей глюкозы крови, а также при наличии у ребенка факторов риска СД для определения степени нарушения углеводного обмена рекомендовано проведение стандартного теста толерантности к глюкозе.

Исследование липидного обмена. Для раннего выявления характерных для ожирения атерогенных нарушений жирового обмена необходимо исследовать показатели липидного обмена: холестерин, его фракции ЛПНП и ЛПВП, триглицериды.

Оценка уровня артериального давления. Артериальное давление следует измерять у всех детей, достигших возраста 3 лет, при каждом визите к врачу. В комплекс обследований тучного ребенка необходимо включить проведение ЭКГ. Для более детального изучения колебаний уровней АД показано его суточное монитори-

рование, при котором возможно выявление скрытой гипертензии и повышения АД в ночные часы.

Лечение. Снижение массы тела должно быть достигнуто за счет двух процессов: уменьшения поступления энергии и активного ее расходования. Критерием эффективности служит постепенное снижение ИМТ и удержание его в верхних пределах нормальных значений. Реальной целью при лечении ребенка с ожирением является снижение его массы тела на 5–10% в течение года.

Ввиду отсутствия достаточно безопасных и эффективных препаратов для редукции массы тела использование фармакологических средств в детском возрасте ограничено. Поэтому в настоящее время основное значение в терапии детского ожирения уделяется вопросам питания и физических нагрузок.

Питание при ожирении. Правильное отношение к питанию, сформированное в детском возрасте, является основой профилактики избыточной массы тела в течение всей жизни человека. Питание ребенка с ожирением не должно представлять собой диету, так как под этим словом подразумевается кратковременная акция, связанная со значительными ограничениями и направленная на быстрое похудение. Рацион ребенка с ожирением должен учитывать его индивидуальные особенности развития жировой ткани и физическую активность. Между тем для всех детей с ожирением можно выделить общие принципы питания:

- 1) физиологичность и сбалансированность;
- 2) снижение калорийности питания на 20–30% (в основном за счет исключения из рациона скрытых жиров и углеводов);
- 3) планирование питания;
- 4) исключение длительных перерывов между приемами пищи.

Сбалансированное по основным компонентам питание предусматривает следующее распределение: белки — 20%; жиры — 30%; углеводы — 50% от суточной калорийности.

В целях дотации высококачественного белка для поддержания мышц предпочтение должно отдаваться нежирному творогу, постным сортам мяса и рыбы. Среди жировых продуктов

основное место должны занимать растительные масла, такие как оливковое, соевое, подсолнечное, и жиры обитающих в холодной воде рыб — скумбрии, сельди, лосося, камбалы, богатые ненасыщенными жирными кислотами. Среди углеводистых продуктов необходимо выбирать такие, которые содержат малое количество сахаров, но большое количество пищевых волокон: листовые зеленые и волокнистые овощи, фрукты, крупы из цельного зерна.

Для определения потребности здорового ребенка в калориях можно воспользоваться табл. 11.7, в которой приведены нормативы калорийности для детей и подростков 9–18 лет.

У более маленьких детей для вычисления калорийности, соответствующей возрасту, можно использовать формулу:

$$\text{суточная калорийность} = 1000 + (100 \times n),$$

где n — количество лет.

Редукция массы тела достигается за счет снижения калорийности суточного рациона на 20% (в среднем на 500 ккал), при этом она должна составлять не менее 1200 ккал/сут.

Анализ дневника питания пациента за недельный период позволит исключить из рациона продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы и повышенные количества жира. В дальнейшем ребенку или родителям рекомендуется ежедневно вести дневник питания для учета калорийности суточного рациона. Рациональным считается не менее 5 приемов пищи: три — основных и два — перекуса. Снижение массы тела должно быть постепенным, не более чем на 0,5 кг в неделю.

Физические нагрузки. Важным фактором уменьшения массы тела и поддержания ее на достигнутом уровне является повышение физической активности. Дети с ожирением ведут малоподвижный образ жизни. Многочисленные попытки заставить их заниматься различными видами спорта не приводят к успеху. Рекомендуемые занятия в бассейне сводятся к тому, что дети большую часть времени просто стоят в воде у стенки, вместо того чтобы плавать. Подвижные игры также тяжелы и не могут выполнять поставленной задачи по расходу энергии, более того, дети с ожирением при интенсивной

Таблица 11.7

Физиологические потребности в калориях у детей и подростков в зависимости от физической активности

Возраст и пол	Без физической активности		Физически активные	
	Среднее количество калорий в день	Средняя допустимая норма колебаний	Среднее количество калорий в день	Средняя допустимая норма колебаний
Девочки 9–13 лет	1600	130	1600–2200	130–290
Мальчики 9–13 лет	1800	195	1800–2600	195–410
Девушки 14–18 лет	1800	195	2000–2400	265–360
Юноши 14–18 лет	2200	290	2400–3200	360–650

физической нагрузке склонны к развитию лактат-ацидоза. Несмотря на то что физическую активность у каждого ребенка желательно планировать, важно соблюдать общие принципы назначения физических нагрузок:

- 1) соразмерность физических нагрузок возможностям и желанию пациента;
- 2) постепенное нарастание интенсивности и длительности занятий;
- 3) постоянность физических нагрузок.

Физическая активность должна быть практически ежедневной. У детей и подростков физические нагрузки должны быть не менее 60 мин в зависимости от цели:

- 1) для поддержания массы тела и предотвращения ее прибавки физические нагрузки средней и выше средней интенсивности должны быть в течение 60 мин;
- 2) для снижения массы тела средние или интенсивные физические нагрузки проводятся от 60 до 90 мин.

Начать занятия необходимо со среднеинтенсивной нагрузки: на первоначальном этапе наиболее приемлемой является ежедневная ходьба, желательно 1,5–2 ч в течение дня. В начале 3–4 раза в неделю, а затем — ежедневно. Вариантами могут быть преодоление пешком пути в школу и обратно домой, прогулки с собакой утром и вечером, каждый раз подъем и спуск по лестнице дома без использования лифта. Параллельно необходимо выбрать и постепенно начать занятия каким-либо видом спорта или танцами. В табл. 11.8 приведены сведения о расходе энергии при различных физических нагрузках.

Таблица 11.8.

Расход энергии при различных физических нагрузках в зависимости от массы тела

Вид физической активности	Расход энергии, ккал/ч	
	55 кг	77 кг
Аэробика	300	420
Баскетбол	330	460
Катание на велосипеде (< 16 км/ч)	220	310
Процесс еды	80	115
Работа в саду	275	385
Поход	330	460
Домашняя работа	135	190
Бег	385	540
Силовые тренировки	165	230
Пешая прогулка	220	310
Футбол	385	540
Льжи, кросс	440	615
Горные лыжи	385	540
Сон	50	70

Самыми популярными врачебными рекомендациями для детей с ожирением являются занятия на тренажерах, а по данным опроса пациентов наиболее «любимыми» видами спорта выбраны футбол, баскетбол и теннис.

Необходимым условием эффективности терапии детского ожирения должно быть участие всех членов семьи в этом процессе, так как ребенок наследует не только тип конституции, но и стереотипы питания и образа жизни своих родителей.

Профилактика. Учитывая высокую распространенность ожирения и его неблагоприятные последствия для здоровья, ВОЗ признала борьбу с ожирением приоритетным направлением своей деятельности, в которой главное внимание должно уделяться предупреждению детского ожирения. Поэтому в ряде стран ведутся разработки национальных программ по борьбе с ожирением.

Рекомендации общественных программ по профилактике ожирения у детей включают следующие направления:

- обучение всей семьи принципам здорового образа жизни;
- создание стойкой мотивации на поддержание нормальной массы тела;
- профилактика ожирения с периода внутриутробного развития и раннего детского возраста, которая включает следующие позиции:
 - а) нормализация ИМТ женщины до наступления беременности;
 - б) достаточная физическая активность женщины и физиологическое питание во время беременности;
 - в) пропаганда грудного вскармливания;
- повышение физической активности детей до 60 мин в день;
- ограничение работы с компьютером, просмотр телевизора не более 2 ч в день;
- уменьшение в рационе детей количества сладких продуктов и напитков;
- улучшение и оздоровление питания: включение свежих овощей, фруктов, снижение количества потребляемых жиров;
- запрет рекламы на вредные продукты.

Чтобы эти мероприятия оказались эффективными, необходимо активное участие государства и всех его структур, которые за счет экономических, политических и социальных механизмов могут воплотить в реальность все намеченные пути борьбы с детским ожирением.

Литература

- Бранка Ф., Никогосян Х., Лобштейн Т. Проблема ожирения в европейском регионе и стратегия ее решения: Резюме ВОЗ. — 2007. — 96 с.
- Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. — М., 2004.
- Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков. Альтернативные подходы диетотерапии // Лечащий врач. — 2004. — № 3. — С. 24–28.
- Халс С.Н., Баркер Д.Дж.Р. Гипотеза экономного фенотипа // Реферативный сборник «Новости науки и техники». Вып. «Клиническая эндокринология». — 2002. — № 8. — С. 1–5.
- ADA consensus statement. Management of dislipidemia in children and adolescents // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (7). — P. 3457–3463.
- American Diabetes Association // Consensus Development Conference on Insulin Resistance. Aug. 27, 2002. — 23 p.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 3. — С. 381–389.
- Carnethon M.R. et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998 // Am. J. Epidemiol. — Vol. 158. — P. 1058–1067.
- Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide international survey // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1240–1243.
- Kaufman F.R. Type 2 diabetes in children and youth // Endocrinol. Metab. Dis. — 2003. — Vol. 4 (1). — P. 33–42.
- Kimm S.Y., Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110. — P. 1003–1007.
- Krentz A.J. Insulin resistance: a clinical handbook. — John Wiley & Sons, 2002. — 192 p.
- Grove K.L., Smith M.S. Ontogeny of the hypothalamic neuropeptide Y system // Physiol. Behav. — 2003. — Vol. 79. — P. 47–63.
- Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107 (4). — P. 55.
- Miller J.L., Silverstein J.H. Management approaches for pediatric obesity Nature Clinical Practice // Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 3. — P. 810–818.
- O'Rahilly S., Farooqi I.S., Giles S.H. et al. Minireview: human obesity — lessons from monogenic disorders // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144 (9). — P. 3757–3764.
- Whittington J.E. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willy syndrome in one UK Health Region // J. Med. Genet. — 2001. — Vol 38 (3). — P. 792–798.

Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adoscents — an IDF consensus report // *Pediatr. Diabeteses.* — 2007. — Vol. 8. — P. 299–306.

11.4. Метаболический синдром (А.С. Аметов, Ю.Ю. Власова, Е.В. Доскина)

Метаболический синдром — собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний и патологических состояний, проявляющихся метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Ежегодно в мире проводится большое количество исследований, посвященных изучению метаболического синдрома, его патогенетических особенностей, вопросам диагностики, поиску новых эффективных средств контроля и профилактики возможных осложнений. В первую очередь, такой пристальный интерес к этой проблеме вызван увеличением числа больных МС. Этот симптомокомплекс считается одним из наиболее распространенных патологических состояний, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Ранее считалось, что МС возникает в среднем и пожилом возрасте, но сегодня он все чаще диагностируется у молодых. В настоящее время определена ключевая роль инсулинорезистентности в развитии МС, который включает компенсаторную гиперинсулиномию, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемию и нарушение свертывающей системы крови. Атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт — это далеко не весь спектр заболеваний, в основе патогенеза которых может быть МС и связанная с ним ИР. Необходимо подчеркнуть, что уровень летальности среди пациентов с МС значительно выше, чем среди других категорий больных, во всех возрастных группах независимо от пола и этнической принадлежности. Так, у больных МС и ИБС риск смертности в пять раз выше для женщин и в два раза выше для мужчин, чем

у пациентов с изолированной ИБС. В то же время у пациентов, страдающих ожирением и НТГ, вероятность развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в 1,9–2,1 раза выше, а смертность в 2 раза больше, чем у пациентов без указанных метаболических нарушений. Причиной этого служат тяжелые осложнения, связанные в первую очередь с развивающейся ИР. Известно, что в повседневной практике сталкиваются с МС кардиологи и эндокринологи. Причины возникновения МС являются предметом большого научного интереса многих исследовательских групп, однако до сих пор нет полной ясности в этом вопросе. Существует мнение, что МС и, в частности, такой кардинальный патологический процесс, как ИР, является приспособительным механизмом, естественной реакцией организма на определенные внешние условия. Развитие цивилизации и связанные с ней гиподинамия, «вестернизация» питания, т.е. широкое распространение фастфуда, привели к тому, что компенсаторная ИР из приспособительной превратилась в патологический процесс.

Выделение МС как отдельной диагностической единицы имеет важное клиническое и прогностическое значение. При адекватной терапии МС возможно предотвращение его развития и прогрессирования. Несмотря на трудности, обусловленные гетерогенностью данного заболевания, усилия врачей и фармакологов во всем мире направлены на разработку новых методов лечения, а также поиск лекарственных средств, которые позволили бы остановить рост заболеваемости МС и решить целый ряд медико-социальных проблем.

Исторические данные. Со временем менялись представления, названия, расширялся симптомокомплекс, выявлялись патогенетические механизмы, способствующие развитию метаболического синдрома и т.д. (табл. 11.9).

В 1981 г. M. Hanefeld и W. Leonardt предложили случаи сочетания различных метаболических нарушений именовать термином «метаболический синдром». В 1988 г. Gerald Reaven на Бантинговской лекции на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов выдвинул гипотезу,

Таблица 11.9

Исторические вехи метаболического синдрома

Автор-исследователь	Время	Представление или описание проявлений МС
Гиппократ	V в. до н.э.	<i>Habitus apoplexicus</i> — полностью «подходит» для больного метаболическим синдромом
Kylin E.	1923 г.	Выявил взаимосвязь между гипертензией, гипергликемией и подагрой. В связи с этим он выделил в отдельную нозологическую форму синдром гипертензии-гипергликемии-подагры
Тареев Е.М.	1948 г.	«... представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерином, мочевой кислотой и т.д. ...»
Avogaro P.	1965 г.	Полиметаболический синдром
Camus J.	1966 г.	Метаболический трисиндром
Mehner A.	1968 г.	Синдром «изобилия»
Reaven G.	1988 г.	Синдром X
Kaplan J.	1989 г.	Синдром «Смертельный квартет»
Hanefeld M.	1991 г.	Метаболический синдром
Haffner S.	1992 г.	Синдром инсулинорезистентности
Enzi G.	1994 г.	Смертельный секстет
Hanefeld M.	1997 г.	Метаболический сосудистый синдром
Bujalska I.J.	1997 г.	«Кушингоидная болезнь сальника»
Matsuzawa Y et al.	1999 г.	Синдром висцерального жира

в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия и ИБС служат проявлением патологического состояния, которое он предложил назвать «синдромом X». Он также определил главенствующую роль ИР и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии МС и подчеркнул доминирующее влияние ожирения по абдоминальному типу. В 1989 г. его коллега J. Kaplan описал «смертельный квартет», также установив ключевую роль абдоминального ожирения в развитии СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению H. Arnesen (1992), под МС следует понимать сочетание по крайней мере двух из пяти следующих изменений:

- резистентность к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- дислипидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности;

- склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- АГ при повышенной активности симпатической нервной системы;
- общее ожирение с повышенной секрецией СЖК в портальную вену.

Эпидемиология. Распространенность МС достаточно велика и постоянно растет во всем мире. Результаты проведенного крупного популяционного исследования в 5 странах мира, включавшего 27 000 человек, показали, что выявляемость МС в мире составляет 26%. Распространенность МС выше у женщин и возрастает с возрастом и по мере увеличения степени ожирения. Более того, значительный ее рост ожидается в развивающихся странах и в определенных этнических группах.

Согласно данным Национальной образовательной программы по холестерину, в США распространенность МС среди взрослых американцев возросла на 21,4% с 1988 по 1994 г.

и на 34,5% с 1999 по 2002 г. Многочисленные международные исследования в других странах продемонстрировали аналогичные данные частоты встречаемости этого синдрома. Показатели Международной диабетической ассоциации свидетельствует о том, что доля населения с МС возросла с 39 до 46% в каждой этнической и возрастной группе. Наблюдается тенденция роста заболеваемости МС среди детей и подростков. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных в среднем на 50%. Рост числа пациентов с МС связан с увеличением численности людей с избыточной массой тела и выраженными формами ожирения.

По данным Национального института здоровья, в настоящее время около 47 млн взрослого населения США имеют клинические проявления МС, и этот показатель продолжает увеличиваться. В возрастной группе от 40 до 60 лет МС диагностирован у 33% американцев.

В исследованиях с участием взрослых пациентов коэффициент распространенности МС составил от 8% в Индии до 24% в США среди мужчин и от 7% во Франции до 46% в Иране среди женщин. Вероятно, что этнический фактор играет главную роль в данных различиях. По результатам исследований, проведенных Национальным институтом здоровья США (1988–1994), коэффициент распространенности МС варьирует от 16% среди мужчин афроамериканского происхождения до 37% среди женщин испанского происхождения. Случаи МС среди уроженцев Южной Азии наблюдались на 25% чаще, чем у канадцев европейского происхождения и на 50% реже, чем жителей Китая. МС встречается в 2,5 раза чаще у населения Южной Азии по сравнению с европейцами.

По данным ВОЗ, распространенность метаболического синдрома достигает:

- 15% среди мужчин и 4% среди женщин моложе 40 лет;
- 23% среди мужчин и 10% среди женщин в возрасте от 40 до 55 лет;
- 33% среди мужчин и 16% среди женщин старше 55 лет.

Этиология и патогенез. В настоящее время выявлен вклад в развитие МС ряда генетиче-

ских факторов. Сейчас не вызывает сомнения, что формирование МС генетически детерминировано. За последнее время появилось значительное количество работ, посвященных данным проблемам. Исследования в области молекулярной биологии и генетики показали, что у представителей семей с определенным генотипом генома встречаются практически все признаки МС, такие как ИР, ожирение, гипертензия и гиперлипидемия. Число заинтересованных генов предположительно очень высоко и их взаимодействие комплексное. Зарубежными исследователями было продемонстрировано, что у группы пациентов с сочетанием нескольких генов, контролирующих липолиз, терморегуляцию, метаболизм глюкозы, которые в большей степени ассоциированы с так называемыми *thrifty* («бережливым фенотипом»), при ведении малоподвижного образа жизни повышается риск развития МС.

Результаты научно-исследовательских работ R.A. Hegele и R.L. Pollex (2005) позволили прийти к твердому убеждению, что развитие МС генетически запрограммировано. Например, при обследовании близнецов выявлена повышенная вероятность развития МС у детей, рожденных от родителей с метаболическими нарушениями, также зафиксировано наличие семейных случаев возникновения МС и его отдельных компонентов. Широкомасштабные исследования, проведенные в Китае и Испании подтвердили предположение, что клинические признаки МС в большинстве случаев носят семейный характер. Было показано, что хромосома 1 играет важную роль в его развитии.

Среди 303 пар близнецов пожилого возраста, участвующих в научном исследовании Twin Register study in Danish, случаи НТГ, ожирения и гиперлипидемии встречались чаще у монозиготных, чем у дизиготных близнецов. Предыдущие работы, проведенные в 1994 г. D.U. Carmelli и соавт., также подтвердили бесспорное участие генетических факторов в развитии МС. Им удалось получить доказательства взаимосвязи между СД 2, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и риском возникновения МС у близнецов мужского пола. При этом было выдвинуто предположение, что вну-

триутробная гипертрофия плода и низкий вес при рождении у новорожденного могут влиять на развитие МС в зрелом возрасте.

Генетические факторы, обуславливающие развитие ИР и МС, носят полигенный характер. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. На сегодняшний день описано более 50 мутаций этого гена. Существуют следующие разновидности ИР — тип А, который проявляется снижением сродства инсулина к рецепторам, тип В — обусловлен наличием антител, блокирующих инсулиновые рецепторы. Известно также, что многие мутации гена инсулиновых рецепторов бессимптомны. Кроме того, выявлены и другие гены, нарушение структуры и активности которых ассоциируется с ИР: β_3 -адренорецепторов; белка, связывающего жирные кислоты; субстратов инсулиновых рецепторов 1 или 2 (IRS 1 и 2), гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы, АПФ, липопротеинлипазы, ФНО- α , а также молекулярных дефектов белков, передающих сигналы инсулина на пострецепторном уровне. Прежде всего нарушается транслокация переносчика глюкозы GLUT-4.

Исследование San Antonio Family Heart Study подтвердило предположение, что набор генов влияет на секрецию инсулина, ИМТ, липидный спектр и распределение жира. В других работах очевидность общего генетического контроля также была бесспорна, так как описано наличие генетических механизмов, взаимосвязанных с концентрацией инсулина, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и ИР, дислипидемией, нарушенной секрецией PAI-1 и концентрацией адипоцитокинов.

Таким образом, МС — это многогранный синдром, который у каждого субъекта в зависимости от генетической предрасположенности и внешнего воздействия может проявиться отдельно взятым или сочетанием нескольких симптомов. Несоответствие между быстрыми изменениями условий окружающей среды и медленной адаптацией генома человека может стать промоутером эпидемии МС, преимущественно в развивающихся странах. J. Diamond выдвинул гипотезу, что распространенность метаболических заболеваний среди людей стар-

шего возраста будет зависеть от перестройки их отношения к здоровому образу жизни, что позволит снизить рост предрасположенности к МС и СД 2. Однако это длительный процесс, и по оценкам экспертов, частота выявления МС в ближайшие годы в развитых странах может увеличиться до 20–50%. Тем не менее этиология процесса не полностью исследована и существует вероятность того, что МС характеризуется неоднородным патогенетическим происхождением, что и объясняет наличие его различных клинических вариантов. Несомненно, развитию МС способствуют высококалорийное питание, приводящее к абдоминальному ожирению. Причины избыточной массы тела прежде всего кроются в особенностях пищевого поведения. Преимущественно повышенная калорийность характерна для пищи, обогащенной животными жирами, содержащими насыщенные жирные кислоты. Продукты питания, богатые жирами, вкуснее из-за наличия жирорастворимых ароматических молекул, а также такая пища не требует долгого пережевывания. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма к его окислению, размер жировых депо прогрессивно увеличивается, что способствует развитию МС.

Вторым фактором, способствующим развитию МС, является снижение физической активности. Гиподинамия способствует замедлению липолиза и утилизации ТГ, а также снижению транслокации транспортеров глюкозы в мышцы. Данные условия являются характерными для западного общества и, к сожалению, становятся также типичным образом жизни и в развивающихся странах.

Генетическая предрасположенность к МС реализуется и проявляется клинически только в случае определенных внешних факторов: избыточного калорийного питания и низкой физической активности. Они способствуют абдоминальному ожирению, накоплению СЖК и, следовательно, возникновению МС. Хотя каждый из перечисленных факторов может стать самостоятельной причиной МС. Таким образом, достаточно сложно, а в ряде случаев и невозможно определить главенствующую роль какого-либо одного фактора. Можно утверждать,

дать, что все компоненты МС отражают свойственную ему неоднородность.

Инсулинорезистентность и дислипидемия. В последние годы большое внимание исследователей и клиницистов привлекает патофизиологический феномен, получивший название ИР. Под этим термином понимают нарушенный биологический ответ периферических тканей организма (скелетных мышц, печени, жировой ткани) на воздействие эндогенного инсулина, вследствие чего компенсаторно увеличивается его секреция β -клетками поджелудочной железы. ИР наряду с наследственностью и абдоминальным ожирением является наиболее значимым фактором патогенеза метаболического синдрома (рис. 11.1).

Понятие ИР было введено американским ученым G.M. Reaven (1988) для характеристики патогенетического фактора, способствующего развитию таких клинко-лабораторных нарушений, как снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, повышенное содержание триглицеридов и ЛПОНП, снижение уровня ЛПВП в плазме крови, АГ. Автор отметил повышенный риск развития атеросклероза у лиц с данным синдромом и указал на возможную роль генетических и приобретенных факторов (прежде всего ожирения и недостаточной физической активности) в формировании ИР. Она является характерной чертой МС и рассматривается как его неотъемлемый компонент.

Инсулинорезистентность может быть разной степени выраженности — от незначительного

снижения влияния инсулина на клетки-мишени до практического полного его отсутствия. Как известно, основной физиологический эффект инсулина заключается в обеспечении проникновения глюкозы из периферической крови в клетки (прежде всего мышечной и жировой ткани) и подавлении избыточной продукции глюкозы печеночными клетками за счет гликогенолиза и глюконеогенеза. В ответ на снижение физиологического действия инсулина на периферические ткани развивается компенсаторная гиперинсулинемия (усиленная продукция инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы), что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени.

Состояние ИР и компенсаторной гиперинсулинемии может отмечаться в течение длительного периода времени при нормальном уровне глюкозы.

Европейская группа по изучению ИР (European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) в 1997 г. наглядно продемонстрировала, что среди европейского населения чувствительность к инсулину обратно пропорциональна степени ожирения, концентрации ЛПНП и уровню АД и является постоянно меняющимся показателем. Выявленная низкая чувствительность к инсулину связывалась с метаболическими нарушениями у европейцев. Вышеуказанные результаты согласуются с данными ранее проведенного исследования S.M. Haffner и соавт. (1990), которое показало, что пациенты уже на стадии НТГ имели повышенное содержание инсулина в крови и, следовательно, признаки ИР, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентность мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР ткани печени характеризуется уменьшением синтеза гликогена и активацией процесса гликогенолиза и глюконеогенеза, в результате чего глюкоза из печени поступает в кровотоки. ИР жировой ткани проявляется в ее резистентности к липогенетическому действию инсулина, что приводит к усиленному липолизу триацилглицерола с образованием глицерола

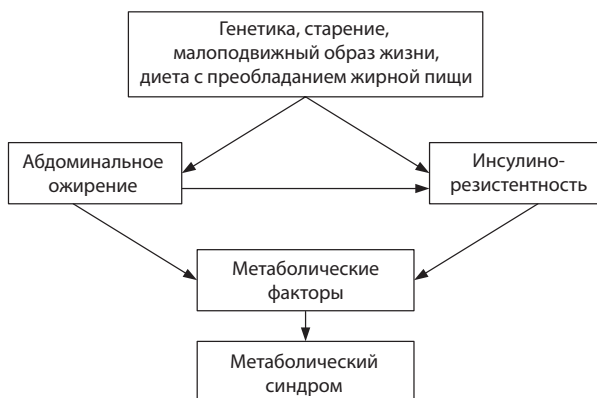


Рис. 11.1. Патогенез метаболического синдрома

и СЖК, которые поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных ЛПНП.

Печень играет ведущую роль в поддержании гомеостаза липидного обмена. Генетические и гормональные факторы способны изменять функции печени и, следовательно, влиять на баланс холестерина в организме. В норме пищевой жир и холестерин попадают из энтероцитов в кровотоки в составе хиломикрон. Под воздействием липопротеинлипазы триацилглицерол в хиломикроне гидролизуется с образованием глицерола и СЖК, которые поступают в плазму крови, где СЖК захватываются жировыми клетками, мышцами и печенью. Остаточные хиломикроны поступают в печень. ЛПОНП образуются в печени. Липопротеинлипаза высвобождает СЖК и глицерин из циркулирующих ЛПОНП с образованием ЛППП и ЛПНП, которые захватываются периферическими тканями или возвращаются в печень.

При нормальных физиологических условиях плазменный инсулин препятствует липолизу с высвобождением СЖК из адипоцитов. ИР приводит к развитию целого ряда клинико-лабораторных патологических сдвигов. Так, ИР жировых клеток способствует усиленному

поступлению жирных кислот, избыточное количество которых блокирует транспорт глюкозы, ухудшает работу инсулина в клетках печени и мышц. Следовательно, можно говорить о формировании порочного круга, приводящего к усугублению имеющейся ИР (рис. 11.2).

В условиях ИР изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящая к увеличению синтеза и секреции ЛПОНП и нарушению их элиминации. Происходит увеличение уровня ЛПОНП, концентрации плотных малых частиц ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП, повышение синтеза и секреции аполипопротеина В. В случае наличия подобного рода нарушений жирового обмена резко повышается вероятность того, что у данного пациента разовьется один или несколько компонентов МС. Высокий уровень ЛПНП способствует снижению активности инсулиновых рецепторов. При абдоминальном ожирении большое значение имеет повышение СЖК после приема пищи. Если в норме инсулин угнетает высвобождение СЖК из жировых депо после приема пищи, то в условиях ИР этого торможения не происходит, что приводит к увеличению СЖК в постпрандиальный период.

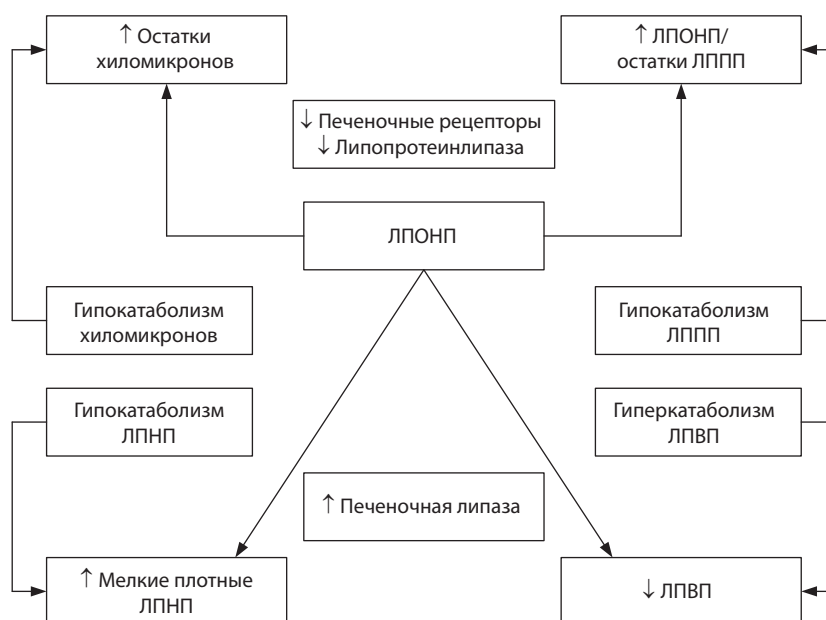


Рис. 11.2. Патогенез атерогенной дислипидемии

Кроме того, повышенное содержание СЖК в крови способствует усилению продукции в печени ЛПОНП с последующим повышением концентрации в плазме крови ТГ, аполипопротеина В и снижением содержания ЛПВП. Формируется дислипидемия, характеризующаяся повышенным уровнем ТГ и снижением содержания в плазме крови ЛПВП при нормальном или незначительно повышенном уровне общего холестерина и ЛПНП. Именно этот тип дислипидемии (IV типа по классификации Фредрексона) характерен для лиц с ИР даже при отсутствии НТГ. Данный тип дислипидемии является весьма атерогенным, что подтверждается результатами крупных проспективных исследований, в которых убедительно доказано, что у лиц с подобными нарушениями липидного обмена значительно повышался риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако у пациентов с признаками ИР с одинаковой вероятностью может иметь место как один компонент, так и весь спектр метаболических нарушений, свойственных МС, по той простой причине, что подобные изменения являются результатом воздействия различных механизмов. Таким образом, два разных человека с одинаковой степенью чувствительности к инсулину и компенсаторной гиперинсулинемии могут иметь разные виды дислипидемии. На фоне одинакового высвобождения ЛПОНП из печени возможны различия в степени высвобождения ТГ из ЛПОНП.

Следует отметить, что гиперинсулинемия выполняет компенсаторную функцию и направлена на поддержание нормогликемии, в то же время она может носить повреждающий характер. Чем выше показатель ИР у пациента, тем выше уровень гиперинсулинемии, что необходимо для поддержания в норме углеводного обмена. Гиперинсулинемия является маркером ИР и считается предвестником развития СД 2. Впоследствии при большем нарастании степени ИР β -клетки перестают справляться с увеличивающейся нагрузкой глюкозой, что приводит к клинической манифестации СД 2.

Таким образом, согласно современным представлениям, ИР является глубинным патофизиологическим дефектом, запускающим каскад

патологических процессов, способствующих формированию целого ряда нарушений метаболического характера: изменения метаболизма глюкозы, жиров, белков, функции эндотелия, экспрессии генов и многое другое.

Инсулинорезистентность и ожирение. В настоящее время в мире наблюдается тенденция к распространению ожирения. Центральный тип отложения жира рассматривается подавляющим большинством авторов, как истинная причина МС. Тем не менее риску развития МС могут быть подвержены и те, кто не страдает от избыточной массы тела. У 5–10% населения с ИМТ 20–25 кг/м² диагностирован МС. Р.В. Muntner и соавт. в 2004 г. было сделано предположение, что данные пациенты с МС, не страдающие ожирением, могут иметь избыточный висцеральный жир. Действительно, распределение жировых отложений, особенно в висцеральной области, тесно связано со многими диабетогенными, атерогенными, протромботическими и воспалительными метаболическими изменениями.

Посредством метаболических эффектов и пептидных сигналов жировая ткань, в особенности при центральном распределении, может влиять на работу инсулина в инсулинчувствительных тканях. Метаболический эффект заключается в усиленном расщеплении жиров и повышении концентрации СЖК в плазме крови. Дополнительно к высокой концентрации циркулирующих СЖК при СД 2 и ожирении присутствуют эктопические жировые отложения. Повышенное накопление ТГ в мышцах и печени тесно связано со степенью чувствительности к инсулину этих тканей. Результаты исследований подтвердили наличие изменения метаболизма глюкозы на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. В мышцах человека СЖК непосредственно блокируют транспорт глюкозы в клетку. СЖК также оказывают основное воздействие на метаболизм печеночной глюкозы. Чрезмерное выделение СЖК из жировой ткани способствует активации глюкогенеза и гликолиза.

Важнейшим фактором, приводящим к формированию ИР и МС, является ожирение. При этом важную роль играет так называемое центральное, или абдоминальное, ожирение с пре-

имущественным отложением жировой ткани в области передней брюшной стенки. Нарушения, связанные с повышением жировой массы и ее анатомическим распределением, вызваны не только чрезмерным расщеплением жиров и выделением СЖК, но и являются следствием многих факторов, влияющих на инсулинчувствительность периферических тканей. Установлена тесная корреляционная взаимосвязь между увеличением окружности талии, свидетельствующем о наличии абдоминального ожирения, и выраженностью ИР. Механизмы, благодаря которым опосредуется влияние ожирения на ИР, многогранны и требуют дальнейшего изучения.

Адиipoциты представляют собой гормонально-активные клетки, секретирующие гормоны, способные влиять на чувствительность тканей к инсулину. Большое значение для поддержания гомеостаза жировой ткани принадлежит лептину. Он продуцируется преимущественно адипоцитами висцеральной жировой ткани. При увеличении массы жировой ткани в крови повышается уровень лептина. Это происходит в качестве ответной реакции организма на увеличение массы тела. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет потребление и расход энергии в организме. Это отражает роль лептина в контроле пищевого поведения. Считается, что он участвует в развитии нейроэндокринной ответной реакции на голодание. У лиц, страдающих ожирением, часто отмечается повышенный уровень лептина. Хотя основными мишенями лептина являются клетки головного мозга, он также влияет на метаболические функции в скелетных мышцах, печени, поджелудочной железе и других тканях.

Резистин имеет антагонистический характер в отношении чувствительности к инсулину. Он представитель семейства богатых цистеином секреторных протеинов, синтези-

руется в жировой ткани. Название протеина «резистин» основывается на представлении о его индукционном воздействии на развитие резистентности к инсулину. Так, в исследованиях с адипоцитами мышей установлено повышение уровня резистина при ожирении и ингибирующее влияние антагонистов PPAR- γ на экспрессию резистина в адипоцитах. Однако в настоящее время это свойство резистина представляется сомнительным. Имеются данные о значимых изменениях этого протеина в процессе дифференцировки клеток, отмечают, что жировая ткань человека экспрессирует резистин на очень низком уровне. Таким образом, его биологическое значение для гомеостаза жировой ткани требует дальнейшего изучения.

Последние литературные данные определяют адипонектин, как компонент новой системы оповещения уровня ИР в тканях, чувствительных к инсулину. Адипонектин — секреторный протеин жировой ткани, экспрессируется в значительной степени адипоцитами и циркулирует в мультимерных комплексах в плазме. Этот белок подавляет прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов, тем самым оказывая антиатерогенное действие. Он тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток крупных сосудов артериального звена. В сыворотке крови определяется в относительно большом количестве, порядка 0,01%. Он стимулирует окисление жирных кислот, снижает уровень ТГ, улучшает метаболизм глюкозы и повышает чувствительность инсулинчувствительных тканей к инсулину. Характерной особенностью адипонектина является обратная пропорциональная зависимость от уровня инсулинорезистентности. В то же время существует его положительная корреляция в отношении инсулиноопосредованного использования глюкозы. Экспрессия адипонектина значительно снижается при ожирении, как у мышей, так и у человека.

Жировая ткань также является основным источником провоспалительных белков, таких как ФНО- α , ИЛ-6. ФНО- α синтезируется в адипоцитах. Экспрессия его более чем в полтора раза выше в подкожной клетчатке,

чем в сальнике. Интенсивность экспрессии данного белка положительно коррелирует с избыточной массой тела и снижается в случае ее нормализации. Кроме того, уровень экспрессии ФНО- α коррелирует с гиперинсулинемией, концентрациями ТГ и инсулина натощак. ФНО- α рассматривается как медиатор ИР при ожирении. Он оказывает ингибирующее влияние на проведение инсулинового сигнала путем торможения экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечную и жировую ткани, стимулирует липолиз и секрецию лептина адипоцитами. С другой стороны, он оказывает многочисленные ауто- и паракринные влияния, направленные на регуляцию гомеостаза жировой ткани. Так, в исследованиях *in vivo* и *in vitro* установлено, что он является мощным ингибитором дифференцировки клеток, ассоциируемой с супрессией ядерного PPAR- γ_2 (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом). Длительное воздействие цитокином на зрелые адипоциты ведет к обратному развитию их фенотипа в сторону фибробластов. Представляет интерес факт, что гипертрофия адипоцитов ассоциируется с высоким уровнем ФНО- α , (очевидно, представляющим собой защитный механизм, направленный на подавление пролиферации клеток).

Наряду с гепатоцитами и эндотелиальными клетками адипоциты секретируют PAI-1, который осуществляет регуляцию эндогенной фибринолитической системы путем подавления активности сывороточных протеаз. Нарушения фибринолитической системы могут быть одним из механизмов развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с ожирением. Так, у лиц с ожирением выявлено повышение секреции PAI-1, а его уровень в сыворотке крови коррелирует с показателями ИР. Установлено, что при соблюдении субкалорийной диеты у женщин с ожирением концентрация PAI-1 коррелировала с изменением объема жировой ткани в области талии. Это, по мнению исследователей, подтверждает существенную роль жировой ткани в регуляции уровня PAI-1.

Интенсивность продукции ИЛ-6 адипоцитами, как и концентрация этого цитокина кор-

релирует с объемом жировой массы. Установлено, что в жировой ткани синтезируется часть общего количества циркулирующего ИЛ-6, причем клетки сальника производят в три раза больше цитокина, чем клетки подкожной клетчатки. Опыты с фрагментами жировой ткани продемонстрировали, что адипоциты секретируют лишь 10% цитокина, а существенную роль в продукцию ИЛ-6 вносят фибробласты, эндотелиоциты, перициты и иммунокомпетентные клетки. Интересно отметить, что высокий уровень ИЛ-6 в плазме и низкое содержание адипонектина связывается с высоким риском развития диабета. ИЛ-6 оказывает также ряд эффектов на клетки печени, в частности увеличивает секрецию ТГ гепатоцитами, видимо, является одним из индукторов ассоциированной с ожирением гипертриглицеридемии.

Ретинолсвязывающий белок 4-го типа (РСП-4, retinol-binding-protein 4) вырабатывается адипоцитами. Экспериментальные исследования, проведенные на мышах, позволили предположить, что повышение его уровня в крови может способствовать развитию ИР. Т.Е. Graham и соавт. изучали связь РСП-4 с ИР у людей и их динамику на фоне повышения чувствительности к инсулину. Результаты показали, что уровни РСП-4 коррелируют с выраженностью ИР у лиц с ожирением, НТГ или СД 2, а также у лиц без ожирения и сахарного диабета, но с явной наследственной предрасположенностью к СД 2. Авторы сделали вывод, что РСП-4 секретируется адипоцитами и повышение его уровня в плазме крови предшествует развитию СД 2. Исследование показывает, что определение уровня этого показателя в крови может быть использовано при мониторинговании различных методов лечения ИР.

Обобщив имеющиеся факты, можно сказать, что жировая ткань активно воздействует на чувствительность к инсулину периферических тканей организма посредством избыточной секреции СЖК и некоторых цитокинов, таким образом воздействуя на периферическую ИР, выработку глюкозы печенью, а также эндотелиальную функцию. СЖК являются потенциальными активаторами протеинкиназы С посредством мембранного синтеза

диацилглицерола. Активация протеинкиназы С изменяет транскрипцию и активацию NF-κB, сокращение IκBα и увеличение киназы ингибитора каппа В (IκK). Это основные регулирующие механизмы синтеза и высвобождения цитокинов, адгезивных молекул и воспалительных клеток белка при ожирении. При ожирении высокая концентрация СЖК оказывают липотоксическое воздействие на β-клетки, вызывая снижение их массы, синтеза и секреции инсулина. Таким образом, ожирение, главным образом центральное (в области талии), является благоприятным фактором развития ИР, сахарного диабета и ССЗ.

Гипотеза воспалительного генеза метаболического синдрома. В настоящее время высказано предположение, что ожирение является системным воспалительным заболеванием. Участие провоспалительных адипоцитокинов в развитии этого заболевания подтверждено многими авторами. Следующие маркеры воспаления: СРБ, ФНО-α, фибриноген, ИЛ-6, резистин, адипонектин — ассоциируются с МС (рис. 11.3). Более того, повышенный уровень СРБ в плазме пациентов с МС определяется задолго до его клинических проявлений и является маркером этого синдрома. Результаты исследований проведенных в Мехико с участием 729 женщин, больных СД 2 в течение 6 лет, показали, что уровень СРБ коррелировал с развитием МС. Однако в популяции из 515 мужчин существенной корреляции обнаружено не было. Хотя хроническое воспаление может быть пусковым фактором в возникновении МС, этот патогенетический механизм пока что полностью не выяснен и требует дальнейшего изучения.

Такие факторы, как переедание, малоподвижный образ жизни и старение, у лиц с генетической и метаболической предрасположенностью в результате роста жировой ткани и перепроизводства цитокинов приводят к развитию МС и СД 2. Увеличение массы адипоцитов может способствовать возникновению ИР при помощи двух механизмов: повышенной выработки СЖК и эндокринных эффектов провоспалительного состояния. Избыточная выработка в печени СЖК приводит к повышению произ-

водства глюкозы, ТГ, ЛПОНП. Соответствующие нарушения жирового обмена включают в себя снижение ХС ЛПВП и увеличение концентрации ХС ЛПНП. В мышцах СЖК снижают утилизацию глюкозы в результате развития ИР, уменьшают депонирование глюкозы в гликоген и увеличивают отложения жиров между клеток миокарда. В островковых клетках поджелудочной железы глюкоза и в какой-то степени СЖК увеличивают секрецию инсулина, что приводит к гиперинсулинемии. Жировая ткань способна синтезировать много воспалительных медиаторов.

Доказано, что как жировые клетки, так и произошедшие от моноцитов макрофаги, находящиеся в разросшихся адипоцитах, могут быть основным источником выработки воспалительных цитокинов. Анализ показал, что макрофаги и другие клеточные популяции жировой ткани отвечают практически за выработку показателей фактора ФНО-α и ИЛ-6 в адипоцитах. В подкожной жировой клетчатке человека есть четкая положительная зависимость между генетическим присутствием CD68, маркера макрофагов, производством ФНО-α и уровнем ИЛ-6. Кроме того, значительная обратная зависимость наблюдается между CD68 и м-РНК (матричной РНК) и чувствительностью тканей к инсулину.

Гиперпродукция ИЛ-6, резистина и ФНО-α соответствует массе разросшейся заполненной моноцитами жировой ткани и приводит к ИР и липолизу отложений ТГ с превращением их в подвижные СЖК (см. рис. 11.3). Экспрессия многих воспалительных и специфичных для макрофагов генов значительно повышена в белой жировой ткани грызунов, страдающих ожирением. Тот факт, что эти явления, по-видимому, предшествуют развитию ИР, говорит в пользу того, что провоспалительные факторы жировой ткани играют важную роль в патогенезе МС. У людей ФНО-α синтезируется в адипоцитах, не выбрасывается в свободную циркуляцию, а действует как локальный фактор в пределах жировой ткани, где он постоянно выделяется. Связь между ФНО-α, ожирением и ИР у людей непрямо и опосредована местной стимуляцией липолиза жировых клеток и высвобождением СЖК.

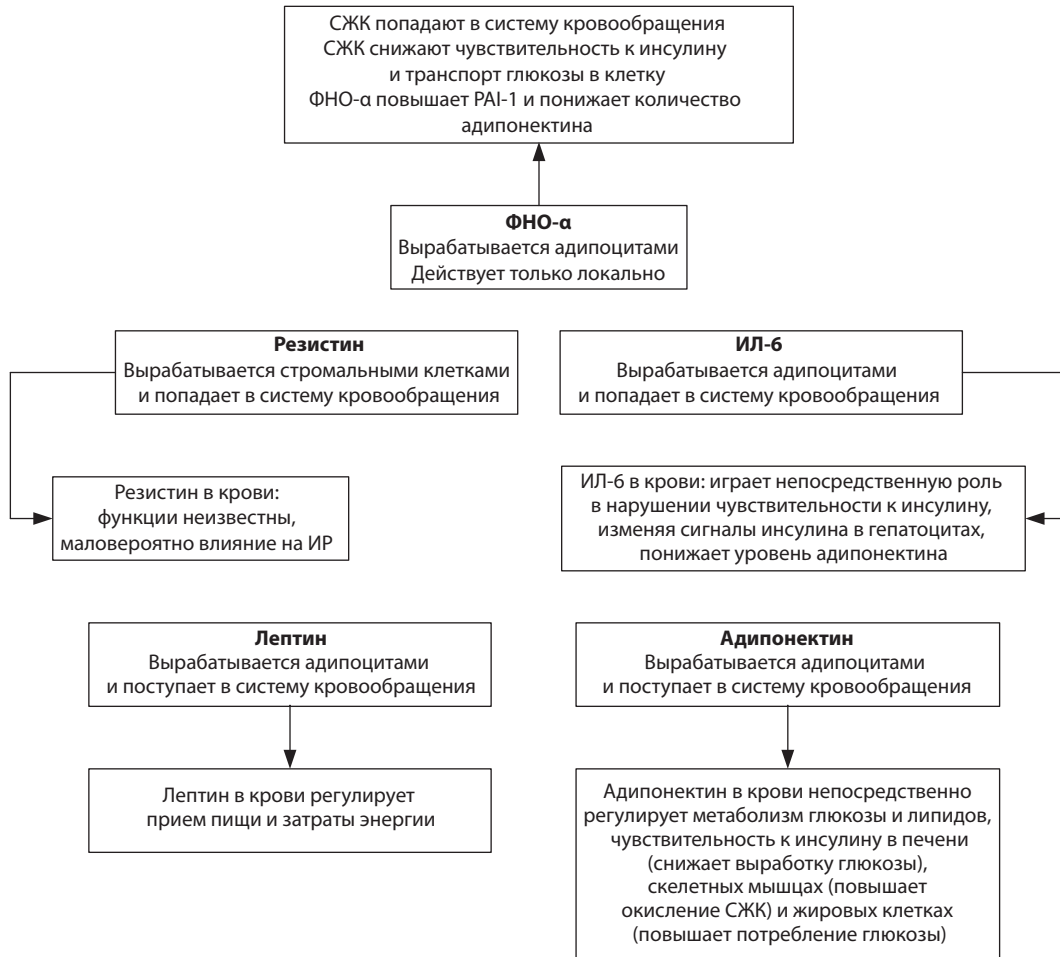


Рис. 11.3. Связь между адипоцитокинами и инсулиночувствительностью

Резистин не является истинным адипоцитокином и образуется в стромальном отделе жировой ткани человека. Данный белок, по-видимому, не влияет на чувствительность к инсулину у человека. ИЛ-6 и другие адипоцитокины, такие как лептин и адипонектин, выбрасываются в кровоток человека. Повышенный уровень ИЛ-6 существенно связан с ИР. ИЛ-6 производится как макрофагами, так и жировыми клетками, и стимулирует синтез в печени СРБ, сывороточного амилоида А, фибриногена и PAI-1, а также увеличивает производство глюкозы в печени, синтез ЛПОНП и ИР в мышечной ткани. Известно, что лептин действует как сигнал насыщения, он имеет дополнительные функции в качестве воспалительного

фактора и фактора агрегации тромбоцитов. Его повышенная концентрация может усугублять провоспалительные процессы при ожирении.

Адипонектин увеличивает чувствительность к инсулину, ускоряет транспорт глюкозы в мышцы и окисление жирных кислот, уменьшает выработку глюкозы печенью и снижает количество межклеточных ТГ. Сниженный уровень адипонектина наблюдается у пациентов с генетической предрасположенностью к дефекту синтеза этого адипоцитокина. На его выработку адипоцитами также оказывают влияние факторы внешней среды, такие как высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни, приводящие к избыточной массе тела. Недостаточно хорошая «работа» адипонектина возникает

из-за снижения чувствительности рецепторов к нему и также связана с ожирением.

Уменьшение секреции адипонектина, производимого исключительно жировыми клетками, связано с развитием МС. Данный факт нашел подтверждение в следующих научных исследованиях. Уменьшение сывороточного адипонектина наблюдалось у пациентов с любыми признаками метаболического синдрома по АТР III, более того, уровни адипонектина имели обратную связь с рядом факторов МС. В целом имеются свидетельства того, что ИР связана с перепроизводством воспалительных цитокинов и относительным дефицитом противовоспалительного адипонектина. Общее увеличение жировой ткани и дефицит адипонектина является дополнительным механизмом связи воспаления и МС и таким образом может играть ключевую роль в развитии ИР.

Высококалорийная пища и ожирение способствуют воспалению. Инсулин является противовоспалительным гормоном. Он подавляет некоторые воспалительные факторы транскрипции, такие как NF-κB, в то время как сниженное действие инсулина приводит к активизации этих воспалительных факторов транскрипции. Известно, что инсулин подавляет производство активных форм кислорода, усиливает производство IκB, уменьшает концентрацию клеточного фактора и RA1-1, демонстрирует заметный противовоспалительный, а также антиоксидантный, антиагрегационный и фибринолитический эффект. Лечение при помощи инсулина приводит к снижению моноцитарного хемотаксического белка-1 и подавлению или существенному снижению количества воспалительных цитокинов и гипергликемии. В исследованиях на биологических моделях у крыс отмечено, что инсулин заметно подавляет выброс таких медиаторов, как ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора, подавляющего миграцию макрофагов, и ФНО-α. ИР способствует повышению уровня воспалительных адипоцитокинов, циркулирующих в плазме и приводящих к длительным вялотекущим воспалениям. Таким образом, нарушение баланса между усиливающимися воспалительными стимулами и ослабляющимися противовоспалительными меха-

низмами может быть интересной рабочей гипотезой при исследовании происхождения МС.

Метаболический синдром возникает в результате избыточного питания у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, а также как следствие этот синдром способствует развитию воспаления и обуславливает клинические и биохимические признаки МС. В условиях повышенной циркуляции СЖК в плазме нарушения противовоспалительного действия инсулина, ИР способствуют дальнейшему развитию воспалительных процессов.

Воспаление при ожирении и МС, вероятно, возникает и из-за неправильного питания. Возможна и генетическая предрасположенность. Это так называемое провоспалительное состояние, которое характеризуется, помимо прочего, увеличенным количеством активных форм кислорода и сниженной активностью антиоксидантов, что приводит к проявлению клинических и химических аспектов МС. Состояние ИР и некоторые факторы (например, увеличение количества СЖК) приводят к дальнейшему развитию воспаления. Воспалительный процесс играет главенствующую роль в активизации атеросклероза и развитии высокого риска возникновения ССЗ (рис. 11.4).

Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Известно, что АГ является основным компонентом МС. Предполагается, что связующим звеном между АГ, гиперинсулинемией и НТГ является ИР. Так, по данным большого количества проспективных исследований, от 20 до 50% больных АГ имеют нарушения углеводного обмена различной степени выраженности. Еще с большей частотой у больных АГ выявляется ИР и как следствие этого адаптивная гиперинсулинемия. Исследования М. Brans (1991) подтвердили ранее существовавшее предположение о наличии общих генетических детерминант ИР и АГ. В настоящее время не вызывает сомнения факт участия гиперинсулинемии в гемодинамических нарушениях вследствие развивающейся ИР при МС.

При гиперинсулинемии происходит нарушение ионно-транспортных механизмов за счет увеличения реабсорбции натрия и воды в канальцах почек, приводящей к увеличению

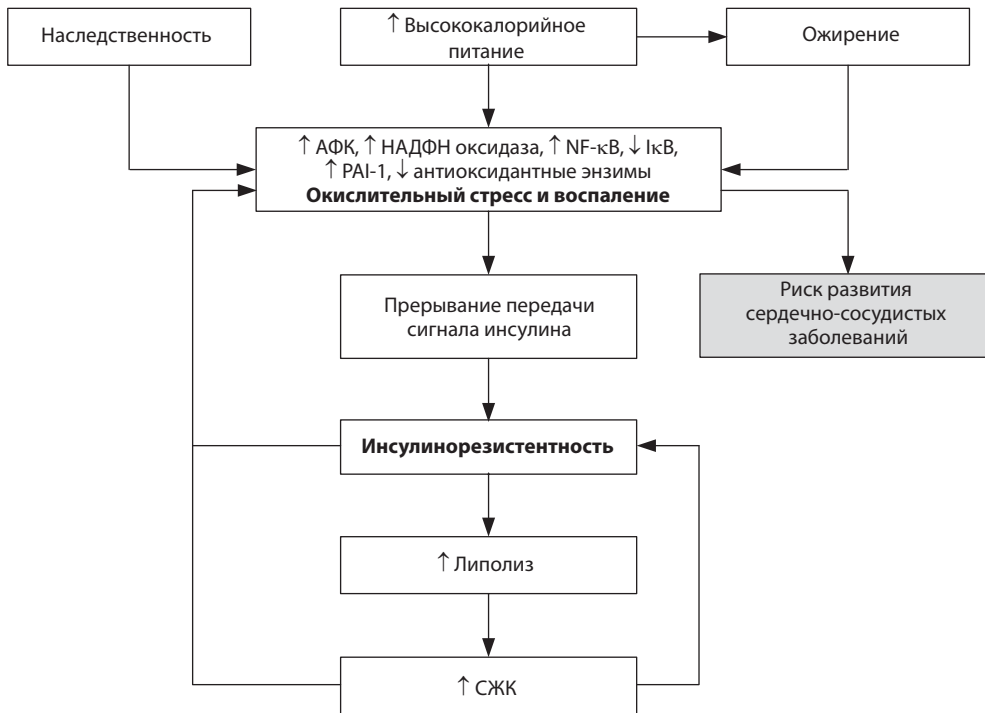


Рис. 11.4. Гипотеза воспалительного генеза метаболического синдрома

содержания этого электролита в сосудистой стенке и повышению объема циркулирующей крови.

Изменяется внутриклеточный электролитный состав, в том числе за счет увеличения Na^+/H^+ -противотранспорта. В результате возрастает концентрация внутриклеточного натрия и снижается концентрация ионов водорода. Увеличивается содержание внутриклеточного кальция, что способствует повышению чувствительности гладкой мускулатуры к пресорным агентам: к норэпинефрину, ангиотензину II и хлориду натрия.

Установлено, что избыток инсулина за счет своего пролиферативного эффекта ведет не только к гипертрофии кардиомиоцитов, но и пролиферации гладкомышечных клеток, способствуя утолщению сосудистой стенке и сужению просвета сосудов. В нормальных условиях выработка эндотелием вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина) и вазодилаторов (простациклина, оксида азота) находится в равновесии. При МС развивается дисфунк-

ция эндотелия — нарушение продукции вазоактивных медиаторов: усиление выработки вазоконстрикторов и снижение вазодилаторов. В условиях гиперинсулинемии инсулин путем трансцитоза проникает в гематоэнцефалический барьер и паравентрикулярную область гипоталамуса. Там он связывается со специфическими рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер. Он оказывает влияние на нейрогуморальную систему, воздействующую, в свою очередь, на функционирование сердечно-сосудистой системы: происходит блокирование парасимпатической нервной системы, в то же время возбуждающие импульсы от дугообразного и паравентрикулярных ядер передаются на симпатические ядра, что приводит к повышению активации симпатической нервной системы (СНС) и сопровождается повышенным выбросом адреналина из окончаний симпатических нервов.

Рост уровня инсулина в крови способствует стимуляции СНС. Она оказывает сложное влияние на регуляцию энергетических затрат

путем изменения величины основного обмена и способности повышения температуры в ответ на прием пищи. СНС также осуществляет гомеостатический контроль над уровнем артериального давления путем регуляции сердечного ритма, сердечного выброса и резистентности периферических сосудов. На основании вышеизложенного сформирована гипотеза о том, что симпатическая иннервация участвует в патогенезе различных компонентов МС.

В настоящее время накоплено достаточно информации на большом количестве экспериментальных и клинических исследований об активации СНС в условиях гиперинсулинемии. Большинство исследователей указывают на влияние на уровень АД таких механизмов, как повышенная активность СНС, что приводит к развитию почечной вазоконстрикции и увеличению секреции ренина. Как прямое, так и не прямое измерение симпатической функции показывает, что для пациентов с активацией СНС характерно наличие высокого уровня артериального давления. Данная взаимосвязь очевидна. В исследованиях определялась концентрация норадреналина в плазме крови (маркера адренергической функции). Показано, что циркулирующие уровни этой субстанции выше возрастной нормы у пациентов с МС. Прямая оценка мышечной периферической, симпатической иннервации по ходу периферических нервов (*peroneal* или *radial*) по методу мышечной нервографии показала повышение центрального адренергического выброса при АГ.

Исследования по оценке количества циркулирующего адреналина в системе кровообращения радиоизотопным методом подтвердили повышенное освобождение этого медиатора при артериальной гипертензии. Несколько необычные особенности повышения симпатической активности при гипертензии заслуживают внимания. Авторы М. Esler (1989) и С. Ferrier (1992) доказали очевидное повышение скорости синтеза адренергетиков и как следствие их влияние на такие органы, как сердце, мозг и почки, что играет ключевую роль в патогенезе заболевания. Соответственно, тяжесть заболевания повышается в зависимости от уровня адреналина в плазме.

Особенность нейрогенной дисфункции описана G. Grassi (2004) и заключается в том, что повышение активности СНС ассоциируется со сниженным уровнем периферической регуляции β -адренорецепторов. Таким образом, эти рецепторы физиологически вовлекаются в процесс термического ответа на прием пищи. Существование данных нарушений помогает понять нам, почему пациенты с АГ могут быть более предрасположены к избыточной массе тела и ожирению.

Доминирующее влияние на СНС при АГ принадлежит ИР, которая способствует увеличению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Было выявлено, что, в свою очередь, инсулин и ангиотензин II обладают симпатозовбуждающим эффектом как на биологических моделях, так и при исследовании пациентов.

Однако клинические проявления повышенной активации СНС в случае классического метаболического синдрома имеют свои особенности. Повышенный уровень симпатической активности, часто встречающийся при МС и отдельных его проявлениях (НТГ и СД 2), неотъемлемо связан с АГ. Многими авторами было выявлено постоянное повышение уровня адреналина в циркулирующей плазме, а также системного адреналина в периферической нервной системе при МС. Это свидетельствует о том, что адренергическая стимуляция имеет место, и что почти все участки этой системы участвуют в данном феномене. Это обстоятельство имеет неблагоприятное прогностическое значение, так как активная стимуляция СНС усиливает кардиоваскулярный риск. Гиперинсулинемия в условиях ИР способствует повышенному образованию СЖК, которые, в свою очередь, усиливают активность симпатической нервной и нейрогуморальной систем.

Снижение активности парасимпатической нервной системы и повышение влияния симпатической приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и снижению вариабельности сердечного ритма, что вызывает спазм сосудов и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Значению частоты сердечного ритма в покое

уделяется повышенное внимание исследователей. Данный показатель имеет большое значение у пациентов с ожирением, что предполагает наличие гиперadrenergического статуса. Было выявлено, что уровень норадреналина плазмы достоверно выше у пациентов с ИМТ > 30 кг/м², чем у людей с нормальной массой тела. Причем пациенты с висцеральным ожирением имеют гораздо больший уровень симпатической активности и ИР, чем пациенты с избытком периферического жира. Однако этот феномен проявлялся только в случае наличия у пациента сочетания этого фактора с ожирением и АГ.

Ночное апноэ, или обструктивная одышка во сне, характеризуется ночными эпизодами гипоксемии и гиперкапнии. Эта патология часто встречается при ожирении и находится в тесной взаимосвязи с повышенным риском внезапной кардиальной смерти. Было доказано, что у пациентов с выраженными формами ожирения в подавляющем большинстве случаев имеется повышенная симпатическая регуляция сердечно-сосудистой системы. Многими авторами рассматриваются механизмы, включающие в себя как рефлекторные, так и нерелекторные факторы, такие как инсулинорезистентность, гиперлипидемия и химорефлекторная стимуляция, которые, в свою очередь, вызывают эпизоды гипоксии и развитие синдрома ночного апноэ.

Таким образом, при рассмотрении патогенеза МС важно подчеркнуть, что инсулин может быть не только пусковым фактором ответа на активацию СНС, но также пусковым механизмом симпатической стимуляции.

Знание ключевых моментов развития этого широко распространенного симптомокомплекса позволяет определить основные направления немедикаментозного и медикаментозного методов коррекции МС и будет являться залогом успеха нормализации жирового и углеводного обменов у данной категории пациентов.

Клиническая картина. В табл. 11.10 представлены современные диагностические критерии МС. При выявлении у пациента абдоминального ожирения и еще двух основных проявлений метаболического синдрома (например,

гипергликемия и дислипидемия) диагностируется МС.

Таблица 11.10

Диагностические критерии Международной диабетической федерации (IDF, 2005)

Основные критерии	Дополнительные критерии
Абдоминальное ожирение	Триглицериды > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ОТ > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин	АД ≥ 130/85 мм рт. ст. ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин
	Гликемия натощак > 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет

Исследования показали, что данный синдром включает в себя еще целый ряд других клинических и лабораторных нарушений, которые в настоящее время продолжают интенсивно изучаться. Так, к проявлениям метаболического синдрома, согласно данным R. Miccoli, C. Bianchi, S. Del Prato, относятся следующие патологические феномены:

- атеросклероз коронарных артерий;
- гиперинсулинемия;
- гиперкоагуляция;
- дислипидемия (высокий уровень ТГ, ХС ЛПНП, низкий уровень ХС ЛПВП);
- дисфункция адипоцитов;
- инсулинорезистентность;
- нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет типа 2;
- повышение концентрации ФНО-α;
- подагра;
- поражение печени (стеатогепатоз, стеатогепатит);
- ренальная дисфункция (микро- или макроальбуминурия);
- синдром поликистозных яичников;
- центральное ожирение;
- эндотелиальная дисфункция;
- эссенциальная гипертензия (повышение систолического и диастолического АД).

Указанные проявления МС гораздо чаще встречаются в комбинации друг с другом, чем изолированно.

Инсулинорезистентность, по мнению большинства авторов, является ключевым фактором в патогенезе МС. Однако недавно было высказано предположение, что метаболический синдром включает в себя три потенциальных фактора этиологии: ИР, абдоминальное ожирение и нарушение функции адипоцитов жировой ткани, которые приводят к возникновению провоспалительного состояния. Они связаны с нарушением распределения жировой ткани в организме и могут играть важную роль в патогенезе данного синдрома. Немаловажную роль в патогенезе МС играет хроническое вялотекущее воспаление, связанное с висцеральным ожирением, которое снижает чувствительность тканей к действию инсулина. Этот феномен следует рассматривать, как результат взаимодействия генетических и алиментарных причин, которые объединяются в воспалительном фенотипе и в совокупности являются результатом единого патофизиологического процесса.

Именно с гиперинсулинемией связывают развитие артериальной гипертензии, дислипидемии и как следствие бурное прогрессирование атеросклероза, характерное для метаболического синдрома, особенно в условиях гипергликемии. В настоящее время для оценки степени инсулинорезистентности можно использовать индекс НОМА.

Индекс инсулинорезистентности НОМА вычисляют по формуле:

$$\text{НОМА} = \left[\frac{\text{инсулин натощак, мкЕД/мл} \times \text{глюкоза натощак, ммоль/л}}{22,5} \right]$$

Если индекс НОМА больше 2,27 — у пациента есть инсулинорезистентность.

Ожирение внутренних органов и дислипидемия являются основными составляющими компонентами МС, так как жировая ткань передней брюшной стенки обладает высокой метаболической активностью. Абдоминальное ожирение — основной маркер МС. Это обусловлено высокой корреляционной связью между окружностью талии и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также другими компонентами МС, и есть вероятность, что центральное ожирение является ранним прогностическим признаком и ИР, и МС.

Диагноз. Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 отсутствует. Рубрицированы лишь эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) — код I10 и ожирение (код E66.9), а также некоторые другие составляющие МС — подагра, синдром поликистозных яичников. В диагнозе может быть двойная кодировка (I10 и E66); в зависимости от превалирования той или иной патологии ее код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса. Учитывая, что повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, АГ носит вторичный характер и является симптоматикой, за исключением случаев, когда АГ возникла до появления признаков МС.

Примеры формулировки диагноза

- Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. Нарушение толерантности к глюкозе.
- Ожирение I ст. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.
- Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение II ст. Дислипидемия. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4 (очень высокий). Подагра.
- Ожирение I ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 2 (умеренный).
- Ожирение II ст. Гипертриглицеридемия. Гипергликемия натощак. Гиперурикемия. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4 (очень высокий).
- Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ средней степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе.

Дифференциальный диагноз. Абдоминальное ожирение, АГ и нарушения в углеводном и жировой обменах, характерные для МС, наблюдаются также при болезни Иценко—Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко—Кушинга зачастую идентичен,

что требует дифференциальной диагностики. КТ надпочечников позволит установить или исключить их первичную патологию. КТ или МРТ гипофиза поможет оценить его функционально-структурное состояние и определить наличие или отсутствие микро- или макроаденом. Для болезни Иценко—Кушинга характерны наличие опухоли гипофиза и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко—Кушинга может быть связан с односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников). Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, АКГГ, пролактина, тиреотропного гормона и т.д. У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тиреотропного гормона, АКГГ, но при первичной эндокринной патологии концентрация этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений. При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина поможет в дифференциальной диагностике. Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты в моче, особенно в период после гипертонического криза. Не часто удается определить органическую причину ожирения.

Ожирение может быть проявлением соматической патологии. Наследственные синдромы, включающие симптомы ожирения:

- Альстрема (ожирение, сахарный диабет, нейросенсорная глухота, атипичная пигментная дегенерация сетчатки);
- Биемона II (ожирение, умственная отсталость, постакилярная полидактилия, гипогенитализм, колобома радужки);
- Борджесона (умственная отсталость, задержка роста, лицевые дисморфии, гипогонадотропный гипогонадизм, ожирение);
- Видемана—Беквита (ожирение, гипогликемия, макроглоссия, гигантизм, вертикальные насечки на мочках ушных раковин);
- Дауна (ожирение, умственная отсталость, акроцефалия, преаксилярная полидактилия, кожная синдактилия кистей, стоп);
- Кохана (ожирение, мышечная гипотония, выступающие центральные резцы, умственная отсталость);
- Ларона (пропорциональная задержка роста, кукольное лицо, гипосоматотропинемия, ожирение, резистентность к соматотропному гормону);
- Лоуренса—Муна—Барде—Бидля (ожирение, гипогонадизм, пигментная ретинопатия, полидактилия);
- Пиквика (ожирение, сонливость, периодическое апноэ);
- Прадера—Вилли (ожирение, мышечная гипотония, гипогонадотропный гипогонадизм, задержка роста, умственная отсталость);
- адипозогенитальная дистрофия;
- болезнь Маделунга (ожирение, нарушение движений шей в связи с отложением жира в этой области, нарушение дыхания и т.д.);
- Моргана—Морель—Стюарта (гиперостоз внутренней пластины лобной кости, ожирение, гирсутизм, цефалгия);
- Мориака (ожирение, СД, гипогонадизм, отставание в росте, гепатомегалия).

Таким образом, пациент с избыточной массой тела или ожирением нуждается в комплексном обследовании.

Алгоритм обследования пациентов с ожирением:

- осмотр и сбор анамнеза;
 - антропометрия — масса тела, рост (длина тела), вычисление ИМТ, измерение ОТ и ОБ, вычисление ОТ/ОБ;
 - измерение АД и оценка соматических показателей;
 - ЭКГ, рентгенография черепа;
 - определение биохимических маркеров углеводного и липидного обменов: уровень гликемии натощак, инсулин, индекс НОМА, общий холестерин, триглицериды.
- При необходимости:
- глюкозотолерантный тест;
 - лептин;
 - липидограмма, ЛПВП, ЛПНП;
 - мочевая кислота;

- КТ или МРТ головы (при необходимости с контрастированием);
- определение ЛГ, ФСГ, пролактина, кортизола, ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, эстрадиола, тестостерона;
- гинекологический осмотр, осмотр андролога, кардиолога, ревматолога и др.;
- УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза.

Лечение и профилактика. Изменение образа жизни — физические нагрузки и пищевое поведение:

- уменьшение потребления соли до 5,5 г/сут, Na до 52 ммоль/л, у пожилых желательное снижение потребления соли до 2 г/сут;
- отказ от вредных привычек:
 - курения;
 - уменьшение потребления алкоголя — не более 20–30 г сухого этанола в сутки для мужчин (50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 10–20 г для женщин;
- диета с ограничением холестерина и насыщенных жирных кислот;
- снижение избыточной массы тела;
- регулярные физические нагрузки;
- изменение пищевых привычек — увеличение потребления овощей и фруктов, продуктов, обогащенных калием, магнием, кальцием, рыбы и морепродуктов, ограничение в рационе жиров животного происхождения и кофеинсодержащих напитков;
- контроль за гликемией.

Комментарии:

- на всех этапах лечения необходимо сочетание фармакологических и немедикаментозных методов, к которым относятся диетологические рекомендации (ограничение потребления соли до 3 г/сут и жидкости до 1,5–2 л/сут), снижение массы тела до целевых значений и умеренное употребление алкоголя до 30 г/сут;
- контроль уровня АД (на каждом приеме), а также самоконтроль;
- применение лекарственных препаратов в адекватных терапевтических дозах:
 - коррекция углеводного обмена;
 - гипотензивная терапия;

- гиполипидемическая терапия;
- лечение ожирения и т.д.

В настоящее время в фармакотерапии ожирения используются следующие группы лекарственных препаратов.

Орлистат — препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью ковалентно связываться с активным центром липазы в ЖКТ с дальнейшей его инактивацией. Это препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. В результате возникает хронический дефицит энергии, что способствует снижению массы тела. Орлистат назначают по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после наличия жиров в пище. Появление жирного, маслянистого стула при приеме Орлистата служит своеобразным маркером излишнего потребления жиров и требует коррекции пищевого рациона. Препарат позволяет пациенту самостоятельно по мере изменения стула вносить коррективы в свой рацион, оценивать успехи перехода на правильное питание, самому ликвидировать последствия ситуационного переедания.

Метформин повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не действуя на его секрецию. Препарат оказывает влияние на всасывание углеводов в ЖКТ, замедляя его скорость, а также снижает аппетит. В связи с этим терапия метформином сопровождается уменьшением или стабилизацией массы тела, а также снижением отложения висцерального жира. Важно отметить, что лечение препаратом оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием и способностью снижать на 10–30% окисление свободных жирных кислот. У больных с ожирением препарат оказывает кардиоваскулярные протективные эффекты. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гомеостаза и реологию крови, в том числе гиперкоагуляцию, гиперактивность тромбоцитов. Противопоказаниями

к назначению метформина являются нарушения почечной функции, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, а также гипоксические состояния любой природы. Лечение препаратом инициируют с 500–850 мг, принимаемых в ужин или на ночь. В дальнейшем доза препарата увеличивается на 500–850 мг каждые 1–2 нед. Максимальная рекомендуемая доза у больных с ожирением составляет 1500–1700 мг/сут в 2–3 приема. Во избежание побочных явлений метформина (диарея, метеоризм, металлический привкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата.

В 1998 г. экспертами ВОЗ предложены рекомендации по диетотерапии ожирения: потребления углеводов (медленноусвояемых) должно составлять 55–60% от общей калорийности рациона. Это картофель, бобовые, зерновые (каши, крупы, мука), почти все овощи и фрукты. Причем калорийность этих продуктов в основном определяется именно наличием в них сложных углеводов.

Новым этапом в лечении ожирения стала популярная концепция так называемых «блокаторов крахмала» по аналогии с «блокаторами жира» (Орлистат). Субстанция *Фаза 2/Phase 2* была впервые получена в 1975 г. и представляет собой экстракт, стандартизованный по активности ингибирования α -амилазы. В России этот препарат изготавливается ОАО «Завод экологической техники и ЭКО питания «ДИОД». Форма выпуска — таблетки весом 0,44 г в упаковке по 20, 40 или 120 штук. Состав: Фаза 2/Phase 2 (экстракт фасоли *Pseoulus vulgaris*) 250 мг, вспомогательные компоненты: гуммиарабик «Фибрегам В» (Fibregum B) 190 мг.

Гипотензивная терапия. В табл. 11.11 систематизировано влияние различных антигипертензивных препаратов на метаболизм глюкозы.

Гиполипидемическая терапия. Ожирение, сниженная физическая активность, избыточное потребление холестерина и насыщенных жиров приводит к развитию значительных нарушений метаболизма липидов у лиц с МС. Для данной категории пациентов характерны следующие нарушения липидного обмена: повышенный уровень ТГ, снижение ХС ЛПВП в плазме крови. Гиполипидемическая терапия у пациентов

с МС должна носить индивидуальный характер, при этом необходимо учитывать уровень ХС и ТГ, наличие или отсутствие ИБС или других факторов риска. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, у пациентов с МС «...необходимо использовать все возможные методы профилактики атеросклероза в целях увеличения выживаемости данной категории больных...». Больным с МС необходимо снижение уровня ХС ЛПНП даже без клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, но при наличии высокого риска развития ИБС (NCER 2001).

Таблица 11.11

Влияние различных антигипертензивных препаратов на метаболизм глюкозы

Препарат	Уровень глюкозы	Секреция инсулина	Чувствительность тканей к инсулину
Тиазидные диуретики	↑	↓	↓
Индапамид	0	0	0
β -адреноблокаторы: – неселективные – β_1 -селективные	↑ 0/↑	↓ 0/↓	↓ 0/↓
Антагонисты кальция	0	0	0
Ингибиторы АПФ	0/↓	0	↑
Блокаторы AT_1 -рецепторов	0	0	↑
α_1 -рецепторы	0/↓	0	0/↑
Агонисты α_2 -адренорецепторов	0	0/↓	0
Агонисты I_1 -рецепторов	0	↑	↓

Показания к назначению гиполипидемических препаратов — отсутствие нормализации липидного спектра крови, сохраняющийся уровень ХС ЛПНП > 3,35 ммоль/л после 3–6 мес. немедикаментозной терапии. Гиполипидемическую терапию у больных с МС рекомендуется назначать при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л, а у лиц с атеросклерозом — при уровне ТГ > 1,7 ммоль/л (Fontbonne A. et al., 1989; Austin M. et al., 1998). Согласно Американской кардиологической ас-

социации (2002), целью терапии является достижение уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 мг%.

Факторы риска развития СД 2 и ССЗ подчас перекликаются между собой и включают такие компоненты, как центральное ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия и гипертензия. Эти состояния могут встречаться обособленно или усугубляться гиподинамией или курением. Поскольку каждая из этих причин усиливает риск развития сердечно-сосудистой патологии, целесообразно активное определение кардиометаболического риска (табл. 11.12).

В качестве терапевтической мишени при МС рассматривают прежде всего ХС ЛПНП. В зарубежных клинических исследованиях продемонстрировано успешное применение гиполи-

пидемической терапии. Была достигнута относительно низкая концентрация ХС ЛПНП (до 90–70 мг%). Это стало возможным в результате раннего использования лекарственных гиполипидемических средств у пациентов с изначально «средним» ХС ЛПНП. На основании этого Американская национальная образовательная программа по холестерину пересмотрела значения показателей липидного обмена. Таким образом, целевое значение ХС ЛПНП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском должно быть равно 70 мг%. Это особенно важно для пациентов с МС, у которых основной задачей является снижение ХС ЛПНП до значений менее 100 мг%.

Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection

Таблица 11.12

Сердечно-сосудистый риск и показатели липидного спектра (European Diabetes Policy Group, 1999)

Показатель	Риск		
	низкий	средний	высокий
Общий холестерин (ммоль/л)	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин (мг%)	< 185	185–230	> 230
ЛПНП (ммоль/л)	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Холестерин (мг%)	< 115	115–155	> 155
ЛПВП (ммоль/л)	> 1,2	1,2–1,0	> 1,0
Триглицериды	> 46 мг% > 1,7 ммоль/л > 150 мг%	39–46 мг% 1,7–2,2 ммоль/л 150–200 мг%	> 39 мг% > 2,2 ммоль/л > 200 мг%

Таблица 11.13

Препараты, снижающие содержание липидов

Класс	Препарат	Действие
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин	Прерывают циркуляцию холестерина между печенью и кишечником, снижают ЛПНП, повышают синтез ЛПОНП
Никотиновая кислота	Ниацин	Снижает образование ЛПОНП и ЛПНП, повышает образование ЛПВП
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Ловастатин Правастатин Симвастатин Аторвастатин Флувастатин	Ингибируют фермент, ограничивающий скорость синтеза холестерина, снижают содержание ЛПНП
Производные фиброевой кислоты	Гемфиброзил Фенофибрат Безафибрат	Снижают содержание ТГ путем повышения активности липопротеинлипазы. Снижают секрецию ЛПОНП, повышают содержание ЛПВП
Антиоксидант	Пробукол	Угнетает синтез холестерина в печени, снижает содержание ЛПНП, увеличивает секрецию желчных кислот. Снижает уровень ЛПВП

Stady (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики у пациентов с дислипидемией. Достоверно снизилось число сердечно-сосудистых событий, таких как острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. В табл. 11.13 систематизированы наиболее часто применяемые гиполипидемические препараты. При назначении терапии следует помнить, что секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с МС в связи с возможным повышением ТГ у данной группы пациентов.

В качестве гиполипидемического препарата, особенно для снижения уровня ТГ, длительное время применяется никотиновая кислота. Под действием никотиновой кислоты также нормализуются умеренно повышенные уровни общего ХС и ХС ЛПНП. При этом прослеживается тенденция к увеличению содержания ЛПВП.

Однако для достижения такого эффекта требуются достаточно высокие дозы никотиновой кислоты. Гиполипидемическое действие никотиновая кислота проявляет лишь при назначении ее в дозе 1,5–2,0 г/сут. В США препараты никотиновой кислоты получили распространение под названием ниацин и аципимокс. Последний препарат в дозе 0,25 г 3 раза в день оказывает более выраженное гиполипидемическое действие, чем никотиновая кислота, а нежелательные побочные эффекты минимальны. Однако препараты никотиновой кислоты могут снижать толерантность к глюкозе и повышать уровень мочевой кислоты. Все это делает его использование невозможным у большой категории пациентов с ожирением и дислипидемией.

Пробукол обладает мягким гиполипидемическим действием и выраженным антиоксидантным действием, при этом он снижает уровень ЛПВП, что является крайне нежелательным. При длительном применении пробукол способствует рассасыванию ксантелазм, что имеет в первую очередь косметическое значение.

Среди пациентов с МС существует достаточно большая категория больных с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП. Именно в этих случаях более обоснованным яв-

ляется применение препаратов группы фибратов, которые обладают ТГ-снижающим эффектом, а также способствуют нормализации ХС ЛПВП. Результаты исследований SENDCAP и VA-HIT, 4S, CARE, LIPID продемонстрировали, что применение фибратов способствует значительному снижению риска возникновения инфарктов, инсультов и смертности у пациентов с клиническими проявлениями ИБС. Фибраты представляют собой производные фиброевой кислоты. Механизм действия этой группы препаратов основан на взаимодействии с PPAR- α рецепторами печени, что способствует снижению продукции ЛПОНП печенью и повышению активности печеночной липопротеинлипазы. Кроме того, под действием фибратов происходит модификация мелких плотных ЛПНП в менее атерогенные ЛПНП средних размеров, также происходит увеличение постпрандиального клиренса липопротеидов. Однако фибраты в меньшей степени, чем статины, снижают уровень ХС ЛПНП. Подобное влияние фибратов на липиды выявлено у больных с ИР. Следовательно, фибраты (табл. 11.14) целесообразно рекомендовать больным с ИР и гипертриглицеридемией, но при нормальном содержании ХС ЛПНП и сниженном уровне ЛПВП. При смешанной и изолированной гиперхолестеринемии показаны статины.

Таблица 11.14

Режим дозирования фибратов

Действующее вещество	Доза и кратность приема
Гембифрозил	600 мг 2 раза в день
Фенофибрат	200 мг 1 раз в день
Безафибрат	400 мг 1 раз в день

Следует отметить, что препараты данной группы обладают гепатотоксичностью, при их использовании есть риск развития миозита, особенно при наличии у пациента почечной недостаточности.

В настоящее время гиполипидемическими препаратами первой линии, предназначенными для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистого риска у больных с МС явля-

ются статины. Эти препараты стали внедряться в повседневную практику с конца 1980-х годов и совершили буквально революционный переворот в липидологии. Многочисленные зарубежные исследования доказали, что применение статинов с гиполипидемической целью на протяжении 5 лет снижает риск развития ИБС на 25–30%, инсульта на 10–15%. Статины (вастатины) — продукт метаболизма особого вида плесневых грибов, способных угнетать активность ключевого фермента синтеза ХС в печени — ГМГ-КоА-редуктазы. Сейчас получены и синтетические статины, к которым относятся флувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин. Их основной эффект проявляется в снижении до 30–40% повышенной концентрации ХС ЛПНП, умеренном повышении ХС ЛПВП до 5–15% и умеренном снижении концентрации ТГ в плазме до 7–18%. Изменяя соотношение холестерина и эфиров холестерина в ткани печени, статины повышают метаболизм ЛППП и ЛПНП и снижают образование ЛПНП и ЛПОНП. При применении статинов могут проявляться некоторые другие негиполипидемические их свойства, такие как снижение агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в стенке артерий. На данном этапе статины являются самой многочисленной группой гиполипидемических средств (табл. 11.15).

Таблица 11.15

Форма выпуска и режим дозирования статинов при метаболическом синдроме

Действующее вещество	Форма выпуска, мг	Минимальная/максимальная дозы, мг
Аторвастатин	10, 20, 40	10/80 на ночь
Симвастатин	10, 20, 40	20/80 на ночь
Ловастатин	10, 20, 40	10/40 × 2 раза в день
Правастатин	10 или 20	10/40 на ночь
Флувастатин	20 и 40	20/40 × 2 раза в день

При лечении пациентов с МС статинами надо учитывать быстро наступающий эффект, который можно отметить уже через 1,5–2 мес. от начала терапии, и отдаленный результат, который начинает сказываться на состоянии больных через 1,5–2 года. Быстрый гиполи-

пидемический эффект связан с улучшением реологических свойств крови, уменьшением вязкости, нормализацией функции эндотелия, восстановлением физиологической микроциркуляции и улучшением тканевой диффузии кислорода. Кроме того, снижение уровня липидов крови, как правило, сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину. Возможно, это обусловлено тем, что статины снижают уровень СЖК, которые играют роль в развитии и прогрессировании ИР у больных МС. Это также является подтверждением наличия тесной патогенетической взаимосвязи ИР с нарушением липидного обмена при МС.

Прогноз. Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к гликированию белков, оксидантному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для сахарного диабета осложнений: повреждению нервов (полинейропатия), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функций различных органов и систем организма. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии НТГ.

Длительное скрытое течение СД 2 приводит к тому, что диагностика СД во всех странах опаздывает на 7–8 лет от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знает о своем заболевании, не обращается к врачу, не получает соответствующего лечения и имеет высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений.

Таблица 11.16

Патологии и патологические состояния, провоцируемые избыточной массой тела или ожирением

Группа патологий	Заболевание или патологическое состояние
Метаболические нарушения	Сахарный диабет 2-го типа Метаболический синдром Дислипидемия и атеросклероз
Сердечно-сосудистая система	Гипертоническая болезнь Ишемическая болезнь сердца Инфаркт миокарда
Новообразование	Злокачественные новообразования различной локализации

Группа патологий	Заболевание или патологическое состояние
Дыхательная система	Апноэ (остановка дыхания во сне)
Опорно-двигательная система	Артроз коленного сустава и другие дегенеративные заболевания суставов, остеопороз
Кожа	Интертригинозный дерматит; гнойничковые поражения кожи; atopические аллергические заболевания, особенно пищевая аллергия
Половая система	Нарушения менструального цикла, бесплодие, снижение фертильности, потеря либидо, более тяжелое течение климакса у женщин

Однако каждые 24 ч:

- выявляется 2200 новых больных СД 2;
- 512 больных СД умирают;
- 153 проводятся ампутации;
- 66 слепнут.

Не только ожирение может быть обусловлено соматическими патологиями, но и само оно ассоциировано с рядом заболеваний (табл. 11.16).

Литература

- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L. et al.* INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366 (9497). — P. 1640–1649.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and therapy // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third 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) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285 (19). — P. 2486–2497.
- Ferreira I.A., Mocking A.L., Feijge M.A. et al.* Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus // *Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 417–422.
- Reaven G.M.* The metabolic syndrome // *Cin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 931–938.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. — М.: Media Medica, 2004. — С. 25–35.
- Избранные лекции по эндокринологии / Под ред. А.С. Аметова. — М.: МИА, 2009. — С. 4–38, 129–155.

Научное издание

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
Руководство для врачей

Под редакцией заслуженного врача РФ,
заслуженного работника высшей школы РФ
профессора В.В. Потемкина

Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 20.09.13. Формат 84 × 108/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 48,5 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 полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0149-1



9 785998 601491

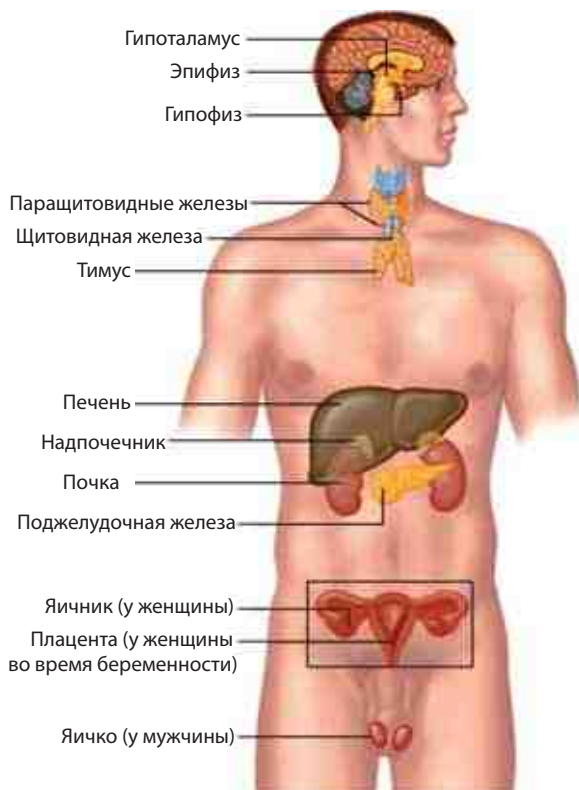


Рис. 1.1. Железы внутренней секреции



Рис. 2.1. Строение мозга

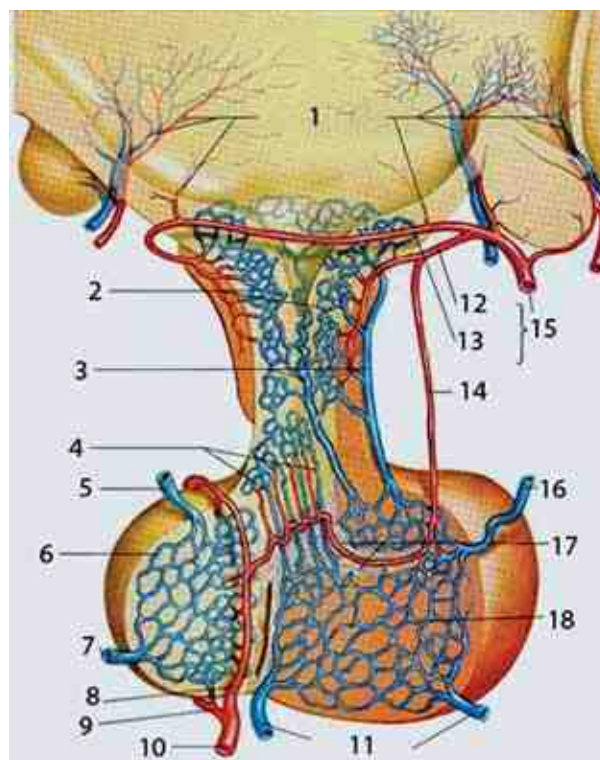


Рис. 2.3. Кровоснабжение гипофиза:

1 — сосуды гипоталамуса; 2 — первичное сплетение портальной системы гипофиза; 3 — длинные портальные вены гипофиза; 4 — короткие портальные вены гипофиза; 5, 7, 11, 16 — вены, выносящие кровь к дуральному синусу; 6 — капиллярное сплетение воронкообразного отростка; 8, 9 — латеральная и медиальная ветви нижней артерии гипофиза; 10 — нижняя артерия гипофиза; 12, 13 — передняя и задняя ветви верхней артерии гипофиза; 14 — верхняя артерия гипофиза; 15 — трабекулярная артерия; 17 — трабекула (перекладина); 18 — вторичное сплетение портальной системы гипофиза

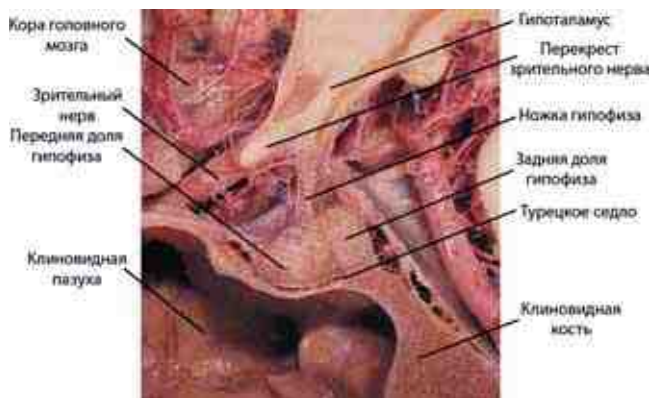


Рис. 2.2. Анатомия гипофиза

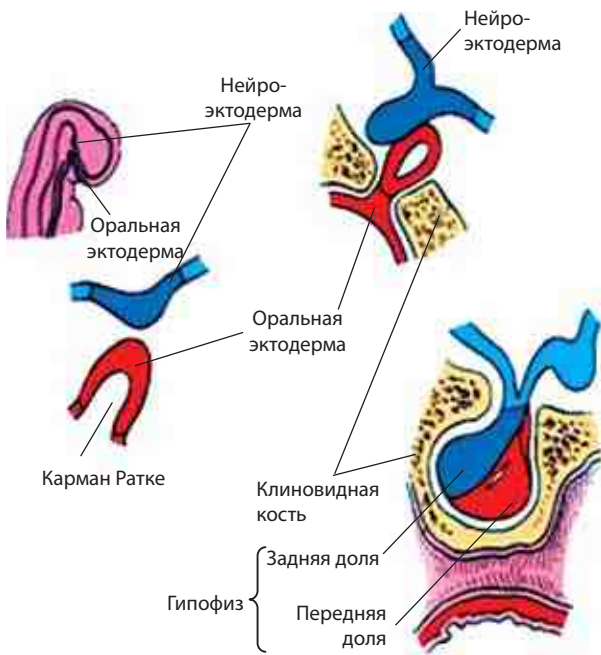


Рис. 2.4. Морфогенез гипофиза

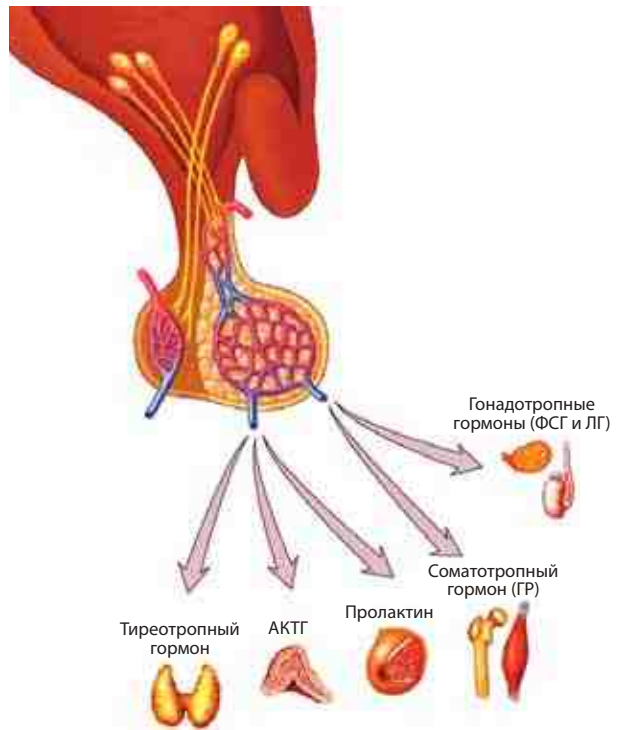


Рис. 2.6. Гормоны передней доли гипофиза

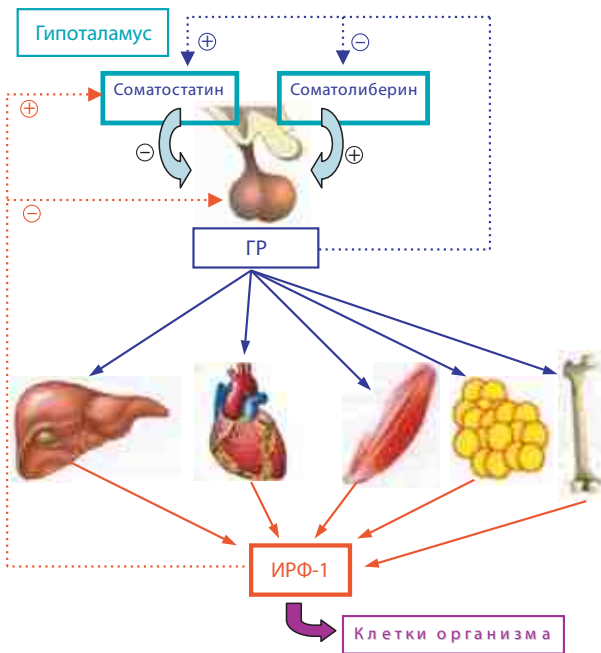


Рис. 2.8. Регуляция соматотропной функции

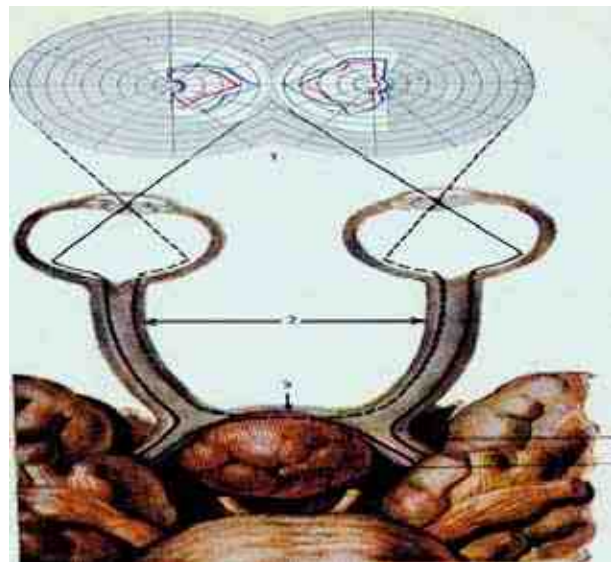


Рис. 2.28. Битемпоральная гемианопсия как исход сдавления хиазмы опухолью гипофиза



Рис. 3.8. Больная с тиреотоксикозом. Выражение лица настороженное. Выражен экзофтальм, видна полоска склеры над радужкой



Рис. 3.9. Тиреотоксикоз: асимметричное поражение глаз. Левосторонний экзофтальм, видна полоска склеры под радужкой

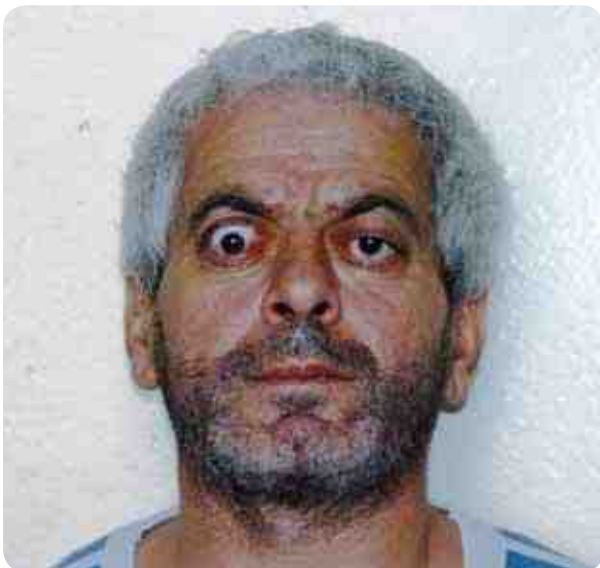


Рис. 3.10. Эндокринная офтальмопатия. Асимметричное поражение глаз. Слева птоз, обусловленный миастенией гравис



Рис. 3.11. Эндокринная офтальмопатия; экзофтальм, расходящееся косоглазие (поражение глазодвигательных мышц)



Рис. 3.12. Претибиальная микседема (или слизистый отек голеней) у больной с тиреотоксикозом



Рис. 3.19. Гипотиреоз у новорожденного. Такие дети, как правило, малоподвижны, реакция замедленна, часто страдают запорами. Лицо отечное, с грубыми чертами, волосы редкие, кожа холодная



Рис. 3.16. При гипотиреозе характерно наличие холодной, сухой, бледной кожи иногда с желтоватым оттенком. Потоотделение снижено. Выраженное шелушение кожи (наподобие ксеродермии)



Рис. 3.17. Гипотиреоз. Отмечается диффузная алопеция. Волосы сухие, истонченные

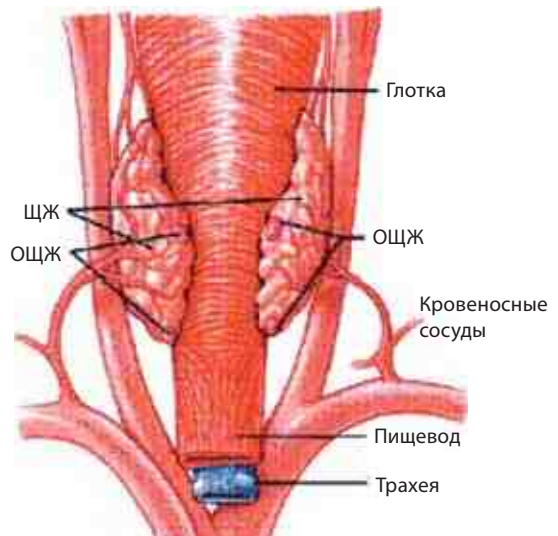


Рис. 4.1. Расположение околощитовидных желез