ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 1

Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников

Руководство для врачей

Под редакцией С. Б. Шустова

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Санкт-Петербург
СпецЛит
2011

УДК 616.4
Э64

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:
Баранов В. Л., Бондаренко М. В., Кадин Д. В., Логинов А. Б., Потин В. В.,
Халимов Ю. Ш., Черебилло В. Ю., Шустов С. Б.

Рецензенты:
Мазуров Вадим Иванович — член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой терапии Санкт-Петербургской
медицинской академии последипломного образования;
Свистов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор,
начальник кафедры военно-морской госпитальной терапии
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Эндокринология : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. С. Б. Шустова. — СПб. : СпецЛит, 2011. — Т. 1 : Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. — 400 с. : ил.

Э64

ISBN 978-5-299-00362-8

В руководстве представлены сведения об анатомии и физиологии эндокринной системы, основах гормональной регуляции. Рассмотрены принципы и методы функциональной и топической диагностики в эндокринологии. С позиций практического врача подробно изложены современные данные о диагностике, лечении и профилактике болезней гипоталамо-гипофизарной области, щитовидной железы, надпочечников. Большое внимание уделено клинической оценке результатов лабораторных функциональных тестов, вопросам дифференциальной диагностики, рационального выбора методов лечения эндокринопатий, в том числе неотложных состояний при эндокринных заболеваниях.

Руководство предназначено для врачей различных специальностей: эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, а также врачей-интернов.

УДК 616.4

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 1

Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова
Подписано в печать 21.09.2011. Формат $70 \times 100^{1}/_{16}$.
Печ. л. 25,0. Усл. печ. л. 32,5.
Тираж 1000. Заказ №
ООО «Издательство „СпецЛит“».
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,
тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,
http://www.speclit.spb.ru.
Отпечатано с диапозитивов в ГУП «Типография „Наука“»
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12



ISBN 978-5-299-00362-8 (т. 1)
ISBN 978-5-299-00364-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения 5

Предисловие 7

Введение (*В. Л. Баранов*) 8

Глава 1. Физиология эндокринной системы (*В. Л. Баранов*) 11
Литература 32

Глава 2. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии (*Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов*) 33
2.1. Лабораторная оценка эндокринной функции 33
2.2. Топическая диагностика эндокринных заболеваний 44
Литература 58

Глава 3. Заболевания гипофиза (*С. Б. Шустов, Д. В. Кадин*) 59
3.1. Анатомия и физиология гипофиза 59
3.2. Аденомы гипофиза 65
3.2.1. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (*С. Б. Шустов, В. Ю. Черебилло*) 70
3.2.2. Соматотропные аденомы гипофиза 91
3.2.3. Пролактиномы (*В. В. Потин, М. В. Бондаренко*) 114
3.2.4. Тиреотропиномы и гонадотропиномы 120
3.2.5. Общие принципы хирургического лечения аденом гипофиза (*В. Ю. Черебилло*) 122
3.3. Гипопитуитаризм 137
3.4. Гипофизарная карликовость 144
3.5. Несахарный диабет 155
3.6. Синдром неадекватной секреции вазопрессина (синдром Пархона) . 164
3.7. Синдром «пустого» турецкого седла 169
Литература 172

Глава 4. Заболевания щитовидной железы (*Ю. Ш. Халимов*) 173
4.1. Анатомия, физиология и методы исследования 173
4.2. Диффузный токсический зоб 196
4.3. Аутоиммунная офтальмопатия 221
4.4. Тиреоидиты 227
4.4.1. Острый гнойный тиреоидит 227
4.4.2. Подострый тиреоидит 228
4.4.3. Аутоиммунный тиреоидит 231
4.4.4. Послеродовой тиреоидит 235
4.4.5. Фиброзный тиреоидит 236
4.5. Гипотиреоз 238
4.6. Йододефицитные заболевания 254
4.7. Узловой эутиреоидный зоб 260
4.8. Щитовидная железа и репродуктивная система женщин (*В. В. Потин, А. Б. Логинов*) 267
Литература 279

Глава 5. Заболевания надпочечников (*В. Л. Баранов*) 280
5.1. Анатомия и физиология надпочечников 280
5.2. Недостаточность коры надпочечников (гипокортицизм) 294

5.2.1. Хроническая недостаточность коры надпочечников (первичный гипокортицизм) 295
5.2.2. Вторичный и третичный гипокортицизм 311
5.2.3. Острая недостаточность коры надпочечников 313
5.3. Синдром Иценко — Кушинга 317
5.4. Гипоальдостеронизм 341
5.5. Первичный гиперальдостеронизм 343
5.6. Феохромоцитома 359
5.7. Опухоли надпочечников 373
5.7.1. Андростерома 374
5.7.2. Феминизирующие опухоли коры надпочечников 376
5.7.3. Злокачественные опухоли коры надпочечников 377
5.7.4. Гормонально-неактивные образования надпочечников (инсиденталомы) 380
5.8. Врожденная гипоплазия надпочечников 381
5.9. Врожденная гиперплазия коры надпочечников 382
5.9.1. Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21) 383
5.9.2. Недостаточность 11β-гидроксилазы (P450c11) 388
5.9.3. Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD) 391
5.9.4. Недостаточность 17α-гидроксилазы (P450c17) 393
5.9.5. Недостаточность 20,22-десмолазы 395
5.9.6. Недостаточность альдостеронсинтетазы (дефицит 18-гидроксилазы) 397
5.9.7. Недостаточность ароматазы (P450) 398
Литература 399

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

11-ГСДГ	—11-гидроксистероидегидрогеназа
17-КС	— 17-кетостероиды
17-ОКС	— 17-оксикортикостероиды
АГ	— аденома гипофиза
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АОП	— аутоиммунная офтальмопатия
АПА	— альдостеронпродуцирующая аденома
АПРА	— альдостеронпродуцирующая ренин-чувствительная аденома
АПУД-система	— amine content, precursor uptace decarboxylation
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— активность ренина плазмы
АТ-ТГ	— аутоантитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	— аутоантитела к тиреоидной пероксидазе
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВГКН	— врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид
ВП	— вазопрессин
ВСА	— внутренняя сонная артерия
ГГТП	— гамма-глютамилтранспептидаза
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГИП	— гастроингибирующий пептид
ГПГА	— глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОК	— 11-дезоксикортикостерон
ДОКСА	— дезоксикортикостеронацетат
ДОФА	— диоксифенилаланин
ДСА	— дигитальная субтракционная ангиография
ДТЗ	— диффузно-токсический зоб
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИГА	— идиопатический гиперальдостеронизм
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИХЛА	— иммунохемилюминесцентный анализ
КНАГ	— клинически нефункционирующая аденома гипофиза
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ	— компьютерная томография
КЩР	— кислотно-щелочное равновесие
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛГ-РГ	— рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МАО	— моноаминооксидаза
МОК	— минутный объем кровообращения
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСГ	— меланоцитостимулирующий гормон
$НАД^+$	— никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	— дигидроникотинамидадениндинуклеотид
$НАДФ^+$	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФН	— дигидроникотинамидадениндинуклеотидфосфат
НЦА	— нейроциркуляторная астения

НЦД — нейроциркуляторная дистония
ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест
ОНКН — острая недостаточность коры надпочечников
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПГА — первичный гиперальдостеронизм
$ПГЕ_2$ — простагландин $Е_2$
ПГН — первичная гиперплазия надпочечника
ПИФ — пролактин-ингибирующий фактор
ПМА — передняя мозговая артерия
ПОМК — проопиомеланокортин
ПРЛ — пролактин
ПРТ — послеродовый тиреоидит
ПРФ — пролактин-релизинг-фактор
ПТ — подострый тиреоидит
ПТГ — паратгормон
ПТУ — пропилтиоурацил
ПЭИ — позитронно-эмитирующие изотопы
ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
РАС — ренин-ангиотензиновая система
РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов
РИА — радиоиммунологический анализ
РНК — рибонуклеиновая кислота
РФП — радиофармацевтический препарат
СИК (БИК) — синдром (болезнь) Иценко — Кушинга
СМ — спинной мозг
СНПВ — синдром неадекватной или нерегулируемой продукции вазопрессина
СМИМ — синдром мнимого избытка минералокортикоидов
СОЯ — супраоптическое ядро
св. — свободный
СРГ — гипоталамический полипептид
СТГ — соматотропный гормон
$Т_3$ — трийодтиронин
$Т_4$ — тироксин
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ — тиреоглобулин
ТМО — твердая мозговая оболочка
ТПО — тиреоидная пероксидаза
ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСА — тироксинсвязывающий альбумин
ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин
ТСПА — тироксинсвязывающий преальбумин
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФА — фенилаланин
ФИА — флюороиммунный анализ
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФТ — фиброзный тиреоидит
ХГ — хорионический гонадотропин
ХНКН — хроническая недостаточность коры надпочечников
ХСО — хиазмально-селлярная область
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральное венозное давление
цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЩЖ — щитовидная железа
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭКГ — электрокардиограмма
ЯМР-Т — ядерно-магнитно-резонансная томография
HU — единица Хаунсфилда

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая эндокринология, базирующаяся как на клинических, так и на экспериментальных исследованиях, является бурно развивающейся наукой. Последние годы характеризуются большим прогрессом в изучении молекулярных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний желез внутренней секреции, что не только позволяет лучше понять этиологию и патогенез данных форм патологии, но и служит основой для создания принципиально новых лекарственных препаратов, часть из которых уже вошла в практику, а многие проходят различные фазы клинических испытаний. Начиная с середины 90-х гг. XX столетия в клиническую эндокринологию прочно вошли принципы доказательной медицины, что привело к пересмотру стратегии лечения многих заболеваний. В первую очередь это относится к сахарному диабету, однако целый ряд исследований посвящен лечению акромегалии, гормонально-неактивных или, как их теперь часто называют, клинически нефункционирующих аденом гипофиза, йододефицитных состояний и других форм патологии эндокринных желез.

В настоящем руководстве авторами предпринята попытка максимально полно представить клиническую картину эндокринных заболеваний, вопросы функциональной и топической диагностики, дифференциальной диагностики болезней желез внутренней секреции. Большое внимание уделено современным методам и схемам лечения больных эндокринологического профиля, в том числе подготовке и ведению их во время хирургических операций и в раннем послеоперационном периоде. Представлены способы лечения наиболее значимых осложнений болезней эндокринной системы. Ряд разделов руководства написан в содружестве с хирургами, что, на наш взгляд, позволит терапевтам и эндокринологам лучше понять показания к хирургическому лечению опухолей эндокринных желез, а также принципы ведения больных в отдаленные сроки после оперативных вмешательств.

Книга предназначена для эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики. Возможно, некоторые главы будут интересны хирургам, специализирующимся в области эндокринной хирургии. Авторы с благодарностью примут все критические замечания читателей и рецензентов.

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринология — одна из наиболее молодых, бурно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Предметом эндокринологии как науки является исследование желез внутренней секреции, их развития, строения и функционального состояния, процессов биосинтеза, механизма действия, секреции и обмена гормонов и тканей, на которые оказывают влияние гормоны, а также изучение патологических состояний, обусловленных нарушением функций эндокринных желез, и пути их коррекции.

В широком смысле слова эндокринология призвана оценивать в комплексе морфологию, нормальную и патологическую физиологию, химию, биохимию, генетику и фармакологию желез внутренней секреции и гормонов, этиологию, патогенез, клинику и осуществлять лечение эндокринных заболеваний и других патологических состояний, сопровождающихся нарушением эндокринной функции. Проблемы, возникающие при обследовании и лечении эндокринных заболеваний, находятся в тесной связи с кардиологией, онкологией, офтальмологией, гастроэнтерологией, гинекологией, а вопросы гормонотерапии затрагивают в той или иной степени все области медицины.

Патология эндокринной системы сказывается на состоянии как всего организма в целом, так и отдельных его органов. Координированное функционирование сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и других систем организма невозможно без участия эндокринной системы. Эту стратегическую задачу связывания клеток друг с другом, в результате которой организм приобретает способность функционировать как единое целое, эндокринная система выполняет в тесном взаимодействии с центральной нервной (ЦНС) и иммунной системами, образуя нейроэндокринно-иммунную систему организма.

В самостоятельную область медицины эндокринология выделилась во второй половине XIX в., хотя отдельные сведения о внутренней секреции датируются XVII в. Так, французский врач-анатом Е. Сильвий (1614—1672) указывал, что печень, селезенка и надпочечники выделяют в кровь вещества, влияющие на весь организм. Понятие об органе или железе с внутренней секрецией было сформулировано немецким физиологом Дж. Мюллером в 1830 г. Научно обосновал данный факт А. Бертольд, который в 1849 г. показал, что пересадка семенников петухам в необычные места (брюшную полость и др.) предупреждает развитие у них посткастрационного синдрома. На этом основании было высказано предположение о том, что половая железа выделяет вещества непосредственно в кровь.

В 1855 г. известный французский физиолог Клод Бернар ввел термин «железа внутренней секреции», полагая, что к таким железам относятся все органы, которые выделяют прямо в кровь продукты своего обмена. На заседании Парижского биологического общества в 1889 г. профессор экспериментальной биологии Чарльз Броун-Секар сообщил об омолаживающих свойствах вытяжки из половых желез. Тем самым удалось не только доказать существование орга-

нов внутренней секреции, но и высказать предположение о том, что помимо нервной в организме существует еще одна регулирующая система.

Многочисленные наблюдения и эксперименты, проводимые во второй половине XIX в., способствовали целому ряду открытий. Так, Пауль Лангерганс (1869) описывает инсулярные клетки поджелудочной железы; И. Меринг и О. Минковский (1889) устанавливают связь сахарного диабета с нарушением внутрисекреторной функции поджелудочной железы; Л. Соболев (1901) доказывает, что внутрисекреторная функция поджелудочной железы связана с панкреатическими островками.

Описательный и экспериментальный этапы в развитии эндокринологии в начале и середине XX в. сменились новым этапом, связанным с выделением гормонов в чистом виде и расшифровкой их химической структуры. Появление множества новых методик позволило в первой половине XX в. выделить в чистом виде большинство гормонов: адреналин (1901), тироксин (1915), норадреналин (1919), инсулин (1921), прогестерон (1934), АКТГ (1934), тестостерон (1934), кортикостероиды (1937—1952), трийодтиронин (1950), окситоцин и вазопрессин (1953). Число определяемых гормонов постоянно росло. В 1969 г. английский ученый А. Пирс сформулировал теорию, согласно которой в организме существует функционально активная система, которая объединяет эндокринные клетки, имеющие ряд общих свойств и общее происхождение с нервными клетками и продуцирующие белковые гормоны, а также биогенные амины, выполняющие функцию как гормона, так и нейромедиатора. Эта система получила название АПУД-системы*. Таким образом, было доказано, что выработка гормонов может происходить не только в специальных эндокринных железах, а эндокринная функция присуща значительному числу органов.

Наиболее активными признаются нейроэндокринные клетки АПУД-системы органов пищеварения. Они синтезируют разнообразные гормоны и биогенные амины: гастрин, холецистокинин-панкреозимин, мотилин, гастроингибирующий пептид (ГИП), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейротензин, энкефалин, соматостатин, глюкагон и энтероглюкагон, серотонин, мелатонин и др. Установление химической структуры гормонов способствовало получению их синтетических аналогов, многократно превышающих по биологической активности натуральные гормоны.

Существенным вкладом в развитие отечественной и мировой эндокринологии послужило открытие теории, объясняющей сложные механизмы регуляции функции желез внутренней секреции по типу отрицательной обратной связи. М. М. Завадовский (1941) установил закономерность в регуляции функции эндокринных желез и сформулировал принцип «плюс-минус взаимодействия» тропных гормонов передней доли гипофиза гормонов периферических эндокринных желез, получивший всеобщее признание.

Знаменательным событием в истории эндокринологии и, по сути, развитием нового направления — нейроэндокринологии явилось выделение из гипоталамуса рилизинг-факторов (рилизинг-гормонов), активирующих (либерины) или угнетающих (статины) продукцию тропных гормонов гипофиза: соматолиберин

АПУД-система (*син.* диффузная нейроэндокринная система) — англ. APUD: *amines* — амины; *precursor* — предшественник; *uptake* — усвоение, поглощение; *decarboxylation* — декарбоксилирование.

(1962), тиролиберин (1970), соматостатин (1972). Исследования в области нейроэндокринологии и нейрофармакологии позволили более углубленно изучать патогенез многих эндокринных заболеваний.

Большие успехи в области диагностики эндокринных заболеваний достигнуты благодаря внедрению в широкую клиническую практику радиоиммунологического метода определения уровней белковых гормонов в крови и моче. За это открытие американцы Розалина Ялоу и Соломон Берсон (1977) получили Нобелевскую премию. Благодаря использованию этих методов, обладающих высокой специфичностью, представилась возможность более точно по сравнению с биологическими тестами выявлять изменения секреции, метаболизма и выделения белковых гормонов из организма.

На развитие эндокринологии в нашей стране огромное влияние оказали работы С. П. Боткина, И. П. Павлова, В. Д. Шервинского, А. В. Репнева, а также выдающихся отечественных эндокринологов В. Г. Баранова, Е. А. Васюковой, С. Г. Генеса, Н. А. Шерешевского, Н. А. Юдаева, В. П. Комиссаренко, О. В. Николаева и др.

В результате чрезвычайно быстрого прогресса, достигнутого в области клинической и экспериментальной эндокринологии, изменились взгляды на диагностику эндокринных заболеваний. Бурное развитие получили методы функциональной и топической диагностики. Значительные успехи нейроэндокринологии, иммунологии, исследования в области эндокринной регуляции обмена веществ, этиологии, патогенеза эндокринных заболеваний способствовали появлению прогрессивных методов лечения больных.

В настоящее время эндокринология по праву занимает важное место среди других медицинских дисциплин, что обусловлено повсеместным развитием эндокринной патологии, главным образом за счет роста количества больных сахарным диабетом. Тяжелые медико-социальные последствия, к которым приводит это заболевание, требуют особого внимания и серьезных усилий по разработке вопросов лечения диабета и поздних его осложнений, организации обучения больных. Достигнутые в последнее время успехи эндокринологии, связанные с внедрением в клиническую и экспериментальную науку самых совершенных технологий, позволяют надеяться, что у этой клинической и экспериментальной дисциплины имеются блестящие перспективы. Изложенные в настоящей книге современные взгляды на этиологию, патогенез, клинику, диагностику и лечение эндокринных расстройств помогут практикующим врачам в повседневной деятельности, поскольку медицинские проблемы, стоящие перед врачами самых различных специальностей, все чаще в той или иной степени соприкасаются с эндокринологией.

Глава 1. ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Функции гормонов. Эндокринная система представлена железами внутренней секреции, ответственными за синтез и высвобождение в кровь гормонов, и обеспечивает адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды, что крайне необходимо для нормального протекания физиологических процессов в организме. В регуляции секреции гормонов всех эндокринных желез активное участие принимает центральная нервная система, которая действует через гипофизотропные и гипоталамические гормоны, автономную нервную систему, а также путем секреции моноаминов и пептидных гормонов. Гормоны, в свою очередь, оказывают существенное влияние на функцию центральной нервной системы, модифицируя ее состояние и активность.

Говоря об эндокринологии как науке, изучающей гормоны, железы, их вырабатывающие, и ткани, на которые гормоны влияют, необходимо прежде всего определиться, что понимается под термином «гормон». Впервые этот термин использовали в 1905 г. Первоначально им обозначали химические вещества, которые железы внутренней секреции выделяют в лимфатические или кровеносные сосуды. Эти вещества циркулируют в крови и влияют на различные органы и ткани, находящиеся на значительном расстоянии от места их образования. Однако в процессе накопления знаний было установлено, что отдельные химические вещества, такие, например, как тестостерон и тироксин, секретируются эндокринными железами в виде прогормонов и превращаются в биологически активные гормоны только на периферии. Часть биологически активных веществ может одновременно выступать в качестве гормона и нейротрансмиттера (соматостатин), часть (норадреналин), циркулируя в крови как гормон, выполняет функцию нейропередатчика.

Гормоны в широком смысле слова представляют собой биологически активные вещества различной природы, являющиеся носителями специфической информации, секретируемые железами внутренней секреции или другими тканями и поступающие в кровь, которая разносит их к различным клеткам-мишеням, где они оказывают свое действие на весь организм (Дедов И. И. [и др.], 2000). Считывание информации, содержащейся в гормонах, происходит благодаря наличию специфических рецепторов. После распознавания, комплексирования и активирования рецептора им генерируется ряд вторичных мессенджеров, которые вызывают последовательную цепь пострецепторных взаимодействий, заканчивающихся проявлением специфического биологического эффекта гормона. Следовательно, биологическое действие гормона зависит от его содержания в крови, количества и функционального состояния рецепторов, а также от уровня функционирования пострецепторного механизма. Таким образом, гормоны

являются химическими посредниками, передающими информацию клеткам и регулирующими разнообразные физиологические функции.

Согласно классической модели эндокринной системы, гормон, вырабатываемый железой внутренней секреции, выбрасывается в кровоток и связывается со специфическим рецептором на клетке или ткани-мишени, в результате чего запускается цепь реакций, приводящих к определенным изменениям функционального состояния клетки (гемокринное действие). Однако утверждение о действии гормонов лишь на отдаленные клетки-мишени неверно. Известны разновидности местного (изокринного, паракринного) действия, когда химическое вещество, синтезированное в одной клетке, оказывает действие на клетку (или ряд клеток), расположенную в тесном контакте с первой. В случае, когда высвобождающийся из клетки гормон влияет на эту клетку, изменяя ее функциональную активность, говорят о его аутокринном действии. Нейрокринное действие (Благосклонная Я. В. [и др.], 2004) имеет место тогда, когда гормон, высвобождаясь из нервных окончаний, выполняет роль нейротрансмиттера или нейромодулятора. И наконец, в тех случаях, когда гормон из одной клетки поступает в просвет протока и достигает таким образом другой клетки, он оказывает на нее солинокринное воздействие.

Функциональная активность эндокринной системы зависит не только от способности желез внутренней секреции продуцировать необходимое количество гормонов. Большинство гормонов, секретируемых периферическими эндокринными железами, доставляется к соответствующим органам или тканям-мишеням в связанном с белками состоянии. При этом белки крови выполняют в основном транспортную функцию. Гормоны, связанные с белками, биологически не активны и не способны связываться с соответствующим рецептором. Условием взаимодействия гормона с рецептором служит их диссоциация из фракции, связанной с белками крови. Следовательно, есть все основания полагать, что изменение количества белков крови, связывающих гормоны, приводит к развитию патологических состояний, обусловленных избытком или недостатком эффекта от соответствующего гормона.

Важным условием нормального функционирования эндокринной системы является состояние ткани-мишени, чувствительной к действию данного гормона и отвечающей специфическим эффектом на это действие. Способность тканей-мишеней реагировать на соответствующий гормон определяется наличием рецепторов, осуществляющих взаимодействие с этим гормоном. На чувствительность ткани к гормону оказывает влияние целый ряд факторов. Так, ослабление чувствительности к гормону может быть результатом снижения количества функционирующих рецепторов, уменьшения аффинности рецептора вследствие влияния других гормонов и гормонорецепторных комплексов, инактивации рецептора, разрушения рецепторов, угнетения синтеза новых рецепторов.

Таким образом, эндокринную функцию организма обеспечивает ряд систем, включающих эндокринные железы, секретирующие гормоны, сами гормоны и пути их транспорта, а также соответствующие органы или ткани-мишени, обеспеченные нормальным рецепторным и пострецепторным аппаратом.

Воздействию гормонов подвержен широкий спектр физиологических функций. Гормоны регулируют процессы накопления и использования энергии. Любые острые изменения внутренней среды организма (баланса жидкости, электролитов, артериального давления, уровня гликемии) в кратчайшее время при-

водят к активации гормональных систем, ответственных за поддержание постоянства внутренней среды организма. Аккумулирование энергии позволяет организму справляться с внезапным увеличением потребности в энергии и выживать в ситуациях, связанных с недостатком энергетического субстрата.

Однако, строго говоря, все многообразие основных функций гормонов может быть сведено к четырем основным: рост, репродукция и развитие организма, поддержание гомеостаза, энергетический обмен (Кэттайл В. М., Арки Р. А., 2001). Так, гормонами контролируется экспрессия генетически запрограммированной способности тканей к росту и созреванию. Нормальный рост и развитие организма невозможны без наличия и полноценного действия соматотропина, половых стероидов, инсулина, трийодтиронина и тироксина. Важнейшая роль гормонов состоит в контролировании репродуктивной функции организма. Гормоны регулируют также половое развитие, контролируют продукцию и созревание гамет, многие элементы сексуального поведения мужчин и женщин. Несмотря на присутствие в организме мужчин и женщин одних и тех же гормонов, в первую очередь благодаря количественным различиям, неодинаковости паттернов секреции и генетических программ, а также дифференцировке клеток-мишеней наблюдается соответствующая половая дифференцировка. Таким образом, гормоны контролируют многие физиологические функции, и прежде всего рост и развитие, репродукцию и поддержание внутренней среды организма, включая накопление и утилизацию энергии.

Большинство гормонов обладает не одним, а множественными эффектами. Так, например, тестостерон участвует в эмбриогенезе, росте и развитии мужской мочеполовой системы, в сперматогенезе, росте волос, образовании эритроцитов, развитии и сохранении мышц, увеличении простаты по мере нормального процесса старения. При этом, несмотря на такое разнообразие действия тестостерона на ткани, все его эффекты модулируются единственным молекулярным механизмом, который сходен у всех стероидных гормонов. Различные процессы, протекающие в организме, в особенности ответственные за выживание, регулируются сразу несколькими гормонами. Примером может служить регуляция артериального давления и поддержание баланса электролитов в плазме крови. В ряде процессов на гормоны возлагается пермиссивная роль: не выступая в качестве основного регулирующего фактора, их присутствие, однако, является необходимым для нормального функционирования. Так, кортизол не доминирует в процессе регуляции роста и развития организма, но необходим для завершения этих процессов, а его отсутствие ведет к задержке роста.

Деятельность гормональных систем зачастую может осуществляться по антагонистическому принципу, организующему наиболее точную «настройку» контролируемого процесса и обеспечивающему своевременную перестройку организма в соответствии с изменением окружающей среды, снижением энергетических запасов или под воздействием стресса. Инсулин снижает содержание глюкозы в крови, в то время как глюкагон запускает ряд процессов, повышающих доступность глюкозы. Участие нескольких гормонов в регуляции уровня гликемии (кортизол, соматотропин, катехоламины) гарантирует устойчивое поддержание постоянства внутренней среды. Практически все жизненно важные физиологические функции находятся под влиянием сразу целой группы гормонов.

Функционирование эндокринной системы в целом подчинено кибернетическим принципам саморегуляции. Основой ее является контроль выработки и секреции гормонов по механизму обратной связи. С одной стороны, усиление функции центральных отделов системы вызывает увеличение продукции гормонов периферической железой-мишенью, с другой стороны, повышение концентрации конечного гормона в крови тормозит активность центральных звеньев. Таким образом, система находится в состоянии динамического равновесия, которое может изменяться или нарушаться в процессе адаптации или при патологических состояниях. В механизмах регуляции эндокринной системы могут участвовать катионы-ионы кальция, регулирующие секрецию паратиреоидного гормона; метаболический субстрат — глюкоза, регулирующая секрецию инсулина и глюкагона; плазма, контролирующая секрецию вазопрессина; внеклеточная жидкость, определяющая секрецию ренина и альдостерона.

Химическое строение гормонов. Впервые химическое строение гормонов было расшифровано в начале XX в. Разнообразие структуры гормонов и выполняемых ими функций, локализации органов и тканей, их продуцирующих, а также способов их доставки к целевым клеткам затрудняет создание единой классификации гормонов. Фактически все гормоны представляют собой варианты одного из двух типов химических веществ, являясь либо пептидами — производными аминокислот, либо стероидами — производными холестерина. Дж. Ф. Лейкок [и др.] (2000) предлагают выделять белковые и полипептидные, стероидные и смешанные гормоны.

Белковые гормоны подразделяют на пептидные — кортикотропный, соматотропный, меланоцитостимулирующий, пролактин, паратгормон, кальцитонин, инсулин, глюкагон и протеидные — глюкопротеиды: тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий. Исходной молекулой для стероидных гормонов служит холестерин. К *стероидным* гормонам относятся кортикостерон, кортизол, альдостерон, прогестерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон. Существуют два подкласса стероид-холестериновых гормонов: гормоны, секретируемые корой надпочечников и гонадами, с интактным стероидным ядром (например, кортизол, альдостерон, эстроген, тестостерон) и гормоны с разорванным В-стероидным кольцом (витамин D и его метаболиты). К *смешанной* группе относят гормоны, обладающие рядом свойств, характерных для двух первых групп. Производными аминокислот являются йодированные тиронины, катехоламины и мелатонин. К представителям смешанной группы могут быть отнесены простагландины и тромбоксаны.

В основе классификации гормонов могут лежать различные принципы. Возможна группировка в зависимости от химической структуры, места синтеза гормонов, структуры рецепторов, взаимодействующих с гормоном, выполняемых гормоном функций (Лейкок Дж. Ф. [и др.], 2000; Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989). По мнению И. И. Дедова [и др.] (2000), с практической точки зрения наиболее удачной представляется классификация гормонов в зависимости от их химической структуры:

- Стероиды — эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, дегидротестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон, альдостерон, метаболиты витамина D и др.
- Дериваты аминокислот — адреналин, норадреналин, гистамин, ацетилхолин, дофамин, γ-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, ацетилсеротo-

нин и др. В этой группе особо выделяют йодтиронины: тироксин и трийодтиронин — гормоны щитовидной железы.

• Дериваты жирных кислот — простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, простациклин; все они являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты; их можно квалифицировать как тканевые гормоны.

• Пептиды — гипоталамические либерины и статины, окситоцин, вазопрессин, панкреатический полипептид, АКТГ, β-эндорфин, энкефалины, ангиотензин II и другие соединения.

• Белки — гормон роста, пролактин, плацентарный лактоген, инсулин, паратиреоидный гормон и др. В этой группе особо выделяют гликопротеины — белковые гормоны, имеющие в своей структуре углеводный фрагмент — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ), хорионический гонадотропин (ХГ). Все эти гормоны состоят из двух субъединиц — α и β, причем α-субъединица всех гормонов одинакова.

Гормоны осуществляют свое биологическое действие, взаимодействуя с рецепторами, трансформирующими гормональный сигнал в гормональное действие по принципу «ключ в замок». При этом основная масса гормонов (белковые, факторы роста, нейротрансмиттеры, катехоламины и простагландины) взаимодействует с рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток, а гормоны коры надпочечников, половые гормоны, кальцитриол и тиреоидные гормоны — с рецепторами, локализованными внутриклеточно, т. е. с цитоплазматическими и ядерными. Гормоны, входящие в последнюю группу, липофильны, транспортируются белками крови, имеют длительный период полураспада, и их действие опосредуется гормоно-рецепторным комплексом, который, связываясь со специфическими областями ДНК, активирует или инактивирует специфические гены.

Связь гормона с соответствующим рецептором характеризуется высокой степенью сродства рецептора к данному гормону. Плазматические рецепторы неоднородны по своей структуре. Данный принцип также может лежать в основе классификации гормонов. Трансмембранный сегмент рецептора кортикотропина, ТТГ, ФСГ, ЛГ, ХГ, адреналина, гастрина, вазопрессина, простагландинов, холецистокинина, серотонина, глюкагона, кальцитонина, секретина и соматолиберина состоит из семи трансмембранных фрагментов. Другую группу образуют гормоны, имеющие один трансмембранный фрагмент. К ним относят инсулин, гормон роста, пролактин, предсердный натрийуретический пептид, плацентарный лактоген, эритропоэтин, фактор некроза опухолей, эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов и активин. Третью группу образуют гормоны, рецептор которых имеет четыре трансмембранных фрагмента, — ацетилхолин, серотонин, глицин.

Существует подход, когда систематизация гормонов осуществляется с учетом желез внутренней секреции, где происходит их синтез. Он основан на делении эндокринных желез по принципу регуляции на гипофиззависимые (щитовидная железа, гонады, кора надпочечников) и гипофизнезависимые (паращитовидные железы, панкреатические островки, мозговое вещество надпочечников и др.). Первые вместе с секретируемыми ими гормонами образуют три оси: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную и гипоталамо-гипофизарно-гонадную. Пролактин и соматотропин не связаны напрямую с эндокринными железами.

Следующий принцип классификации гормонов базируется на их функции, исходя из которой выделяют группы гормонов: регулирующие углеводный обмен (инсулин, глюкагон), контролирующие водно-электролитный баланс (альдостерон, ангиотензин, вазопрессин, предсердный натрийуретический фактор), поддерживающие нормальное функционирование половой системы (пролактин, гонадолиберин, ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрогены, прогестерон, дегидротестостерон) и регулирующие процессы лактации (пролактин, окситоцин).

Единой классификации гормонов в настоящее время не существует. С целью систематизации возможно использование всех вышеописанных принципов, однако наибольшее распространение получило деление гормонов по химической структуре. Оказав влияние на клеточный метаболизм, гормоны разрушаются в печени или почках. При этом стероидные гормоны в большей степени разрушаются в печени, а, например, инсулин — в почках.

Таким образом, гормоны представляют собой один из двух типов химических веществ: пептид-аминокислотные молекулы, водорастворимые, с относительно коротким периодом полусуществования, и стероид-холестериновые молекулы с более длительным периодом полусуществования, которые в ряде случаев переносятся в кровотоке белками-переносчиками. Взаимодействие пептид-аминокислотных гормонов с рецептором происходит на поверхности клетки. Рецепторный сигнал приводит к изменениям реакций и процессов, протекающих в цитоплазме, что и сказывается на эффекте гормонов. Основной эффект стероид-холестериновых гормонов и гормонов щитовидной железы проявляется в ядре клетки, где они способствуют изменению транскрипции ДНК, что ведет к изменениям синтеза белка, осуществляющего гормональный эффект.

Синтез, хранение и секреция гормонов. В целом гормоны синтезируются, так же как и аналогичные им вещества, в неэндокринных тканях, поскольку железы внутренней секреции не обладают какими-то особенными ферментными или синтетическими свойствами. Однако разнообразие химической структуры гормонов определяет различные пути их биосинтеза. Кроме того, многие пептидные гормоны могут вырабатываться клетками центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта или плаценты. Сами же эндокринные железы, отвечающие классическому определению, обладают механизмами для продукции больших количеств гормона, способностью осуществлять преобразование гормональных предшественников и являются аппаратом для секреции гормона при поступлении соответствующего сигнала.

Синтез белковых гормонов, как и других белков, находится под генетическим контролем. Этапы синтеза полипептидных гормонов в целом повторяют таковые, происходящие при синтезе других белков. Любой синтез белка начинается с транспозиции сегментов ДНК, затем происходят транскрипция, посттранскрипционный процессинг, трансляция и модификации. Образующиеся в ходе посттрансляционного процессинга пептидные фрагменты, как правило, подвергаются полному протеолизу. В процессе транскрипции происходит передача информации с гена или генов, кодирующих процесс выработки гормона. В процессе преобразования первичного транскрипта путем отщепления от будущего гормона части аминокислотной цепи (посттранскрипционного процессинга) матричная РНК переносит матрицу из ядра к месту синтеза белка — на рибосомы, расположенные в цитоплазме. Полипептидная молекула (или белок) сначала собирается на рибосомах, затем входит в эндоплазматический ретикулум

и после серии посттрансляционных процессов мигрирует через аппарат Гольджи. В последующем полипептид доставляется в секреторную гранулу, где происходит хранение полипептидной молекулы до поступления соответствующего сигнала о высвобождении содержимого гранулы.

Активный гормон многих полипептидных гормонов, исходно продуцирующихся в виде больших молекул, образуется путем плавного и постепенного укорочения. Этот процесс активации может происходить в секреторных гранулах не только до высвобождения гормона, но и после его секреции. Например, инсулин вырабатывается в виде большой молекулы-предшественника препроинсулина, которая в микросомах очень быстро расщепляется до меньшей молекулы проинсулина, последний из цистерн транспортируется в комплекс Гольджи, а перед высвобождением расщепляется снова до молекулы активного гормона — инсулина.

В секреторных гранулах содержатся проинсулин, промежуточные формы проинсулина (интермедиатные формы I и II), инсулин, С-пептид и ионы цинка. По мере созревания гранул уменьшается количество проинсулина и увеличивается количество инсулина. Исключением из общего правила биосинтеза пептидных гормонов является биосинтез тиреотропин-рилизинг-гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона в клетках гипоталамуса. Синтез этих рилизинг-факторов происходит под влиянием специфических для каждого рилизинг-гормона синтетазных ферментных систем в растворимой части цитозоля, а не в полисомах на матрице матричной РНК. Высвобождение полипептидных цепочек, находящихся в секреторных пузырьках, осуществляется путем слияния пузырька с плазматической мембраной (экзоцитоза) и выхода содержимого во внеклеточное пространство.

Стероидные гормоны представляют собой модифицированные молекулы холестерина и также синтезируются в органеллах цитоплазмы. Строительным материалом для синтеза этих гормонов служит холестерин, который поступает в основном из кровотока, но может образовываться и из ацетата в коре надпочечников. В ходе последовательных, контролируемых ферментами реакций гидроксилирования и расщепления различных углерод-углеродных связей, холестерин модифицируется и превращается в активные продукты. Этапом, ограничивающим скорость стероидогенеза в надпочечниках, является трансформация холестерина в прегненолон. Превращение холестерина в прегненолон происходит в митохондриях в присутствии кислорода и пары электронов и сопровождается отщеплением боковой цепи и двумя реакциями гидроксилирования. Прегненолон перемещается из митохондрий в эндоплазматический ретикулум, где происходит 17-гидроксилирование. Здесь же в присутствии 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы-изомеразы образуется 17-гидроксипрогестерон. Далее в митохондриях в результате 21- и 11-гидроксилирования образуется кортизол (гидрокортизон). Тропные гормоны (кортикотропный, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий) стимулируют синтез стероидных гормонов, воздействуют на мембрану клеток коры надпочечников или гонад, а также активируют аденилатциклазу, вызывая тем самым повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (Кэттайл В. М., Арки Р. А., 2001). Последний, в свою очередь, активирует ферменты, катализирующие образование стероидных гормонов. В результате серии превращений из холестерина образуются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестины. Как правило, стеро-

идные гормоны вскоре после синтеза проходят через клеточную мембрану и покидают вырабатывавшие их клетки.

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает несколько типов катехоламинов, каждый из которых представляет собой модифицированную молекулу тирозина. Кроме того, некоторые из них образуются в нервных окончаниях симпатических волокон и в головном мозге. Синтез катехоламинов осуществляется в специфических хромаффинных гранулах, которые содержат комплексы гидроксилирующих и декарбоксилирующих ферментов и никотинамиддинуклеотидфосфат. Посредством серии ферментативных реакций происходит превращение тирозина в диоксифенилаланин, затем в дофамин и далее в норадреналин и адреналин.

Источником образования тироксина и трийодтиронина является аминокислота тирозин, входящая в состав тиреоглобулина. Фолликулярные клетки захватывают и окисляют йод. Окисленный йод ковалентно связывается с молекулой тирозина. Йодированный остаток тирозина представляет собой часть большого белка тиреоглобулина, состоящего из многочисленных остатков тирозина, готовых к йодированию. Окисление и встраивание йода происходят в месте контакта верхушки фолликулярной клетки и содержащегося в просвете фолликула коллоида. Заключительным этапом синтеза тиреоидных гормонов служит связывание йодированных остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина. При этом конденсация двух дийодированных остатков тирозина приводит к образованию тироксина, а связывание 3,5-дийодтирозина и 3-монойодтирозина — к образованию трийодтиронина. Таким образом, синтез и высвобождение гормонов строго контролируются и могут подвергаться как стимулирующим, так и подавляющим воздействиям.

Запасание белковых и полипептидных гормонов, вероятно, происходит в цитоплазматических секреторных гранулах соответствующих эндокринных клеток. Хранение гормона в гранулах, по-видимому, служит способом защиты гормона от внутриклеточной деградации (Лейкок Дж. Ф., Вайс П. Г., 2000). Запасы гормонов в клетках различных эндокринных желез различны. Хотя, как правило, организм запасает только небольшие количества гормона. Небольшой запас полипептидных гормонов, хранящихся в гранулах, имеют гипофиз и эндокринная часть поджелудочной железы. Вместе с тем гранулы в панкреатических β-клетках содержат такое количество инсулина, которого достаточно для обеспечения четырех-шестичасовой секреции.

Возрастание выработки гормонов является следствием ответа на соответствующую стимуляцию. Необходимо подчеркнуть всего два, но очень важных исключения из концепции ограниченного хранения и продукции гормонов по требованию. Это относительно большие запасы тироксина в фолликулах щитовидной железы и витамина D в жировой ткани, которые обеспечивают поддержание состояния эутиреоза даже в условиях длительного дефицита йода и соответственно защиту от инсоляции. Запасы стероидных гормонов в организме практически отсутствуют, хотя существует точка зрения, согласно которой небольшое количество жирорастворимых стероидов некоторое время все же может сохраняться в мембранах эндокринных клеток. Однако синтез стероидов, как правило, обусловлен тем или иным стимулом, после чего гормон сразу поступает в кровь. Стероидные гормоны обычно не хранятся в вырабатывающих их клетках, а проходят через клеточную мембрану и покидают ее вскоре после синтеза.

Нельзя не отметить и ряд других форм запасания гормонов. Так, тироксин хранится в фолликулах в виде йодированных компонентов белка тиреоглобулина, катехоламины запасаются в цитоплазматических секреторных гранулах. В некоторых железах, например секретирующих стероидные гормоны, депонируется не сам гормон, а его предшественник — холестерин, который под влиянием внутриклеточных ферментных систем способен быстро превращаться в соответствующий гормон и поступать в кровь, а формой запасания дигидротестостерона, хотя и на короткое время, служит циркулирующий в крови тестостерон.

Синтез и секреция гормонов осуществляются клетками эндокринной железы. Секреция гормонов может происходить в различных режимах. Регуляторы лишь изменяют интенсивность секреторного процесса. Многие железы постоянно секретируют небольшие количества гормона, определяемые как базальный уровень секреции. Этот уровень может изменяться под воздействием сигналов, стимулирующих (стимулированная секреция) или подавляющих выработку и высвобождение гормона. Процесс стимуляции во многом сходен с процессом выделения нейротрансмиттеров из нервных окончаний. Так, например, секреция инсулина эндокринной клеткой связана с деполяризацией клеточной мембраны. Пики выделения гормонов зависят от постоянно меняющихся факторов внешней и внутренней среды. Импульсная секреция характерна для гипоталамических нейрогормонов, что определяет дискретность поступления в кровь гормонов гипофиза и периферических желез. Кроме кратковременных изменений скорости секреции организму присущи более длительные циклы секреторной активности. Уровень секреции большинства гормонов подвержен суточным колебаниям; ритм секреции может быть связан с состояниями сна или бодрствования, менструальным циклом, беременностью.

Ритмы гормональной секреции широко варьируют во времени и по интенсивности. Например, величина секреции гормонов может значительно меняться в течение минут и часов (пульсирующая секреция ЛГ и инсулина), либо на протяжении дня (циркадные колебания в системе «АКТГ-кортизол»), либо в течение недель (менструальный цикл), либо еще более длительных периодов времени (сезонные колебания продукции тироксина). При этом характер секреции гормонов существенно зависит от возраста человека, примером чего может служить резкое усиление гонадотропной секреции во время сна, наблюдающееся в период полового созревания, однако не свойственное пожилым людям и детям младшего возраста. Гормональные ритмы могут быть нейрогенными, связанными с воздействием факторов окружающей среды или, в некоторых случаях, модулироваться самими гормонами.

Секреция гормонов тесно взаимосвязана с их синтезом. При этом степень взаимосвязи зависит от химической природы гормона и особенностей механизмов его секреции. Так, для стероидных гормонов характерна относительно свободная диффузия через клеточные мембраны. Секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов происходит путем освобождения гормонов из клеточных секреторных гранул, а тиреоидных гормонов — из белково-связанной формы. Процесс выделения белковых и полипептидных гормонов и катехоламинов в кровь называется экзоцитозом. Детали этого сложного процесса до сих пор до конца не изучены. Однако хорошо известно, что он включает в себя слияние гранулы с клеточной мембраной, результатом чего служит поступление содержимого гранулы в кровоток. Наряду с экзоцитозом возможна секреция путем

диффузии синтезирующихся молекул гормона по градиенту концентрации в плазму крови. В этом случае процессы секреции, как правило, соответствуют скорости биосинтеза гормона, а интенсивность секреции в большой мере определяется скоростью кровотока в железе.

Транспортировка гормонов. Гормоны, синтезируемые и секретируемые эндокринными железами, попадают во внутреннюю среду организма — кровь, лимфу, межклеточную жидкость. Формы транспортировки гормонов различны и зависят от того, является гормон гидрофильным или нет. После секреции большинство водорастворимых гормонов (гормоны пептид-аминокислотной группы) циркулирует в плазме в растворенном виде. Транспорт гормонов щитовидной железы и менее растворимых стероидных гормонов осуществляется белками-переносчиками. Такое связывание, с одной стороны, защищает гормон от присутствующих в крови инактивирующих систем, а с другой — гормон «запасается» в крови и при необходимости оказывается легкодоступным для своих тканей-мишеней.

Участки связывания на молекулах белков-переносчиков удерживают молекулы гормона в состоянии динамического равновесия с небольшим количеством свободного, или несвязанного, гормона. Транспортный белок играет роль депо готового гормона. Кроме связанных фракций в крови постоянно присутствует свободный гормон, доля которого составляет не более 10 % от его общего содержания в крови. В большинстве случаев только свободный, или несвязанный, гормон обладает способностью связываться с белками-рецепторами в клетках, входит в клетку-мишень или взаимодействует с ней, а также подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. Когда несвязанный гормон входит в клетку, он замещается гормоном, высвободившимся из комплекса с транспортным белком. Устанавливается новый уровень равновесия, при котором посредством контролирующего механизма обратной связи запускается секреция гормона. Таким образом, в норме транспортная система функционирует по принципу обратной связи. Наличие состояния равновесия означает, что в любой момент какое-то количество гормона должно присутствовать в свободной (активной по отношению к ткани-мишени и источнику собственной продукции) форме. Использование клеткой-мишенью большего количества свободного гормона непременно ведет к диссоциации большего числа комплексов белок-гормон. Дальнейшее снижение концентрации активной формы гормона в крови неминуемо приводит к усилению его секреции эндокринной железой, что восстанавливает исходный уровень активной формы гормона.

Белки плазмы обладают различным сродством к гормонам, причем степень сродства служит мерой интенсивности связывания данного гормона. Альбумин и транстиретин (ранее называвшийся преальбумином) представляют собой общие, неспецифические транспортные белки, обладающие низким сродством к гормонам, но высокой емкостью связывания благодаря значительной концентрации в крови. Тироксинсвязывающий глобулин, кортикостероидсвязывающий глобулин и тестостерон-эстрогенсвязывающий глобулин (глобулин, связывающий половые гормоны) представляют собой специфические транспортные белки, имеющие уникальные места связывания с высокой степенью аффинности к транспортируемым гормонам.

Скорость клиренса гормона, связанного с транспортным белком, как правило, зависит от силы связывания. Чем выше аффинность, тем ниже скорость

клиренса. Гормоны обычно или метаболизируются в печени, или несвязанные молекулы гормонов выводятся почками, или имеют место оба механизма клиренса. Связывающая способность большинства транспортных белков превышает физиологические концентрации гормона, который они связывают. Поэтому когда гормоны вырабатываются в избытке или вводятся в фармакологических дозах, количество потенциально доступного гормона значительно.

Для белковых гормонов характерен относительно короткий период полусуществования, составляющий от нескольких минут до часа. Помимо связывания с рецептором и выведения гормона из циркуляции ферментные системы быстро инактивируют белковые гормоны, благодаря чему последние способны передавать информацию и в быстро меняющихся условиях.

Стероидные и тиреоидные гормоны имеют более длинные периоды полусуществования, что обусловлено их связыванием с белками. Время воздействия гормона на ткань-мишень существенно превышает по длительности отрезок времени, в течение которого гормон присутствует в кровотоке. Например, длительность эффекта тиреоидного гормона, высвобождаемого в ответ на стимуляцию щитовидной железы, превышает время существования стимулирующего гормона на несколько дней.

Находясь в связанном с белками плазмы состоянии, гормоны не проявляют своей биологической активности. При этом концентрация гормонов в крови очень низка и измеряется для стероидных и тиреоидных гормонов в пико- и наномолях. Именно отсутствие биологической активности связанного с белком гормона поддерживает низкий физиологический уровень свободного гормона в крови. При этом комплексообразователям отводится особая роль — предотвращать возможность избыточного присутствия гормона.

Влияние гормонов на органы или ткани-мишени, несмотря на такие низкие концентрации, обеспечивается несколькими адаптационными механизмами. Ткани-мишени имеют специфические рецепторы, активно связывающие гормон. В большинстве случаев плотность этих рецепторов (иначе говоря, их концентрация) на основных клетках-мишенях очень высока. К тому же они обычно обладают высоким сродством к гормону и захватывают его молекулы из кровотока. Кроме того, гормоны могут также доставляться к специфической мишени через систему ограниченной циркуляции. Глюкагон, например, высвобождается из поджелудочной железы в систему воротной вены и поступает к глюкагоновым рецепторам печени в относительно высоких концентрациях.

Третьим механизмом усиления гормонального влияния является паракринный эффект, т. е. непосредственная диффузия гормона в близлежащие клетки. Тестостерон, вырабатываемый клетками Лейдига в яичках, в высокой концентрации присутствует в близлежащих семявыносящих канальцах, обеспечивая сперматогенез. Местное образование гормона из предшественника, или прогормона, циркулирующего в крови, также служит механизмом усиления или фокусирования действия гормона. Так, тироксин дейодируется в активный гормон — трийодтиронин в различных тканях, и в местах дейодирования имеются высокие концентрации трийодтиронина. Особенно ярко роль специфического связывания гормонов проявляется при беременности, когда секреция гормонов в организме матери резко возрастает, а концентрация специфических связывающих глобулинов соответственно повышается в 3—5 раз. Таким образом, связь белков-переносчиков с молекулой гормона также следует рассматривать как

один из механизмов коррекции, дозированности гормонального воздействия, предохраняющий организм от гормональной дисфункции.

Механизм действия гормонов. Глубинные механизмы, посредством которых гормоны оказывают свое специфическое воздействие на соответствующие органы-мишени, до настоящего времени окончательно не ясны. Раньше считалось, что каждый конкретный гормон имеет одну специфическую для него ткань-мишень, свой собственный механизм действия. Однако в настоящее время установлено, что большинство гормонов воздействуют на многие ткани прямо или опосредованно через взаимодействие с другими гормонами, а для механизма действия различных гормонов характерно наличие общих этапов, хотя процесс распознавания гормоном своих тканей-мишеней строго специфичен и обусловлен присутствием в клетках гормональных рецепторов.

Для большинства гормонов пептидной и полипептидной группы клеточная мембрана, как правило, непроницаема, и поэтому их действие начинается со связывания с рецептором на наружной поверхности клеточной мембраны. Рецепторы этих гормонов представлены трансмембранными белками, имеющими внешний лиганд, или гормон-связывающий домен. Плазматические рецепторы в зависимости от структуры подразделяются на рецепторы с трансмембранным сегментом из семи петель, рецепторы с трансмембранным сегментом из одного и из четырех фрагментов. Трансмембранная часть рецептора может пронизывать мембрану один или несколько раз, фиксируя молекулу рецептора. Другой компонент рецептора (внутриклеточный), представляющий собой эффекторную часть молекулы, инициирует передачу (трансдукцию) сигнала, когда гормон связывается с рецептором (Gordeladze J. O. [et al.], 1994).

В результате взаимодействия гормона с внеклеточным доменом специфического рецептора его внутриклеточные домены, конформируясь, приобретают способность взаимодействовать с G-белками клеточной мембраны, связывающими гуаниловые нуклеотиды. В случае если эти белки усиливают превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ), они именуются стимулирующими (G_S), а если тормозят данный процесс, — ингибирующими (G_i). Каждый G-белок состоит из трех субъединиц, которые при образовании гормонрецепторного комплекса диссоциируют. При этом α-субъединица в зависимости от того, образовалась ли она из G_S-белка или G_i-белка, соответственно стимулирует либо ингибирует каталитическую единицу рецептора. Последняя может представлять собой такие ферменты, как аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С или различные протеинкиназы.

Основное место действия стероидных гормонов, витамина D и гормона щитовидной железы — ядро клетки. Этим гормонам для пересечения плазматической или ядерной мембраны не нужен специфический транспортный белок, поскольку высокоаффинные рецепторные молекулы для них расположены в ядре. Вместе с тем установлено, что среди семейства ядерных рецепторов имеются рецепторы, для которых пока не обнаружены вещества, с ними взаимодействующие (лиганды).

Любой ядерный рецептор включает ряд компонентов. За специфическую активацию транскрипции отвечают области, содержащие компоненты A и B. С-терминальный конец белковой молекулы рецептора служит участком связывания гормона. Внутриклеточные рецепторы после образования гормонрецепторного комплекса приобретают способность влиять на метаболизм клетки,

в том числе на процесс транскрипции определенных участков ДНК. Ядерные рецепторы стероидов сначала связывают свои гормоны, а затем сами связываются гормончувствительными элементами ДНК своих генов-мишеней. Таким образом, присутствие гормона на рецепторе приводит к модификации (подавлению или облегчению) транскрипции гена. При этом в любом случае гормональный сигнал приводит к изменениям синтеза белка в клетке-мишени. Вместе с тем существует точка зрения, согласно которой эффекты гормонов, взаимодействующих с внутриклеточными рецепторами, возможно, не исчерпываются влиянием на ядерную ДНК, а могут реализоваться на внетранскрипционных и внеядерных уровнях.

Гормональные рецепторы не только регулируют эффекты гормонов, но и сами являются объектом регуляции. При этом аналогично уровню секреции самих гормонов количество гормональных рецепторов подвержено значительным суточным и сезонным колебаниям и зависит от физиологического состояния организма. Механизмы такой регуляции выяснены не полностью. Полагают, что регуляция определяется либо способностью самих гормонов обратимо изменять количество или активность своих рецепторов, либо изменением их сродства к гормону.

Строго говоря, специфические эффекты гормонов в клетках-мишенях могут опосредоваться следующими основными механизмами: прямым влиянием на мембранные процессы, опосредованным влиянием на внутриклеточные ферменты и действием на клеточное ядро.

Гормоны могут непосредственно влиять на плазматические мембраны клеток, изменяя их проницаемость по отношению к ионам или влияя на скорость транспорта определенных веществ. Результатами взаимодействия специфического мембранного рецептора и гормона могут быть либо изменение самой структуры мембраны, либо изменение активности переносчиков, либо стимуляция образования и транспорта в мембрану специфических «каналов» и, наконец, активация специфических мембранных «помп».

В осуществлении внутриклеточных эффектов многих гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, принимают участие «вторичные мессенджеры», или передатчики. В зависимости от того, какое вещество выполняет их функцию, выделяют гормоны, оказывающие биологический эффект с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), осуществляющие свое действие с участием циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) и опосредующие свое действие с участием в качестве внутриклеточного вторичного посредника ионизированного кальция или фосфатидилинозитидов (инозитолтрифосфата и диацилглицерина), а также путем стимулирования каскада киназ и фосфатаз.

Механизмы, участвующие в образовании вторичных посредников, оказывают воздействие через активирование аденилатциклазы, гуанилатциклазы, фосфолипазы С, фосфолипазы А2, тирозинкиназ, Ca^{2+}-каналов и др. Так, например, кортиколиберин, соматолиберин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тиреотропин и кортикотропин оказывают гормональное действие через активирование рецептора посредством стимуляции цАМФ. В образовании вторичных передатчиков для гонадолиберина, тиролиберина, дофамина, агниотензина II, паратгормона и вазопрессина участвуют система фосфолипаза С, инозитол трифосфат, Ca^{2+}-зависимая протеинкиназа С. Инсулин опо-

средует свое действие через тирозинкиназу, а предсердный натрийуретический гормон — через гуанилатциклазу. Установлено, что многие гормоны после взаимодействия с рецептором активируют одновременно несколько вторичных посредников.

Образование циклического аденозинмонофосфата происходит под действием фермента аденилатциклазы с помощью аденилатциклазной системы, являющейся одним из компонентов рецептора. Аденилатциклазная система рецептора включает в себя три компонента: собственно рецептор с составляющими его стимуляторной и ингибиторной частями; регуляторный белок с его α-, β- и γ-субъединицами (G-белок) и каталитическую субъединицу (собственно аденилатциклазу).

В нестимулированном состоянии все три компонента разобщены между собой. Рецептор располагается на внешней, а регуляторная единица — на внутренней поверхности плазматической мембраны. В отсутствие гормона G-белок связан гуанозиндифосфатом. Комплексирование гормона с рецептором вызывает диссоциацию комплекса G-белок — гуанозиндифосфат и взаимодействие α-субъединицы G-белка с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). В результате происходят активация аденилатциклазы и последующее образование цАМФ.

Циклический АМФ активирует специфические цитоплазматические протеинкиназы, представляющие собой ферменты, осуществляющие фосфорилирование соответствующих белков, т. е. перенос фосфатной группы от АТФ к гидроксильной группе серина, треонина или тирозина, входящих в молекулу белка. Под действием цАМФ молекулы протеинкиназ, состоящие из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц, приобретают способность фосфорилировать свои собственные белковые субстраты, и прежде всего протеинкиназу А, вызывая внутриклеточные эффекты, свойственные различным гормонам. Кроме того, активированный комплекс ГТФ α-субъединицы G-белка в некоторых случаях регулирует стимуляцию фосфолипазы С, цГМФ, фосфодиэстеразы, Ca^{2+}- и K^{+}-каналов и оказывает угнетающее действие на Ca^{2+}-каналы и аденилатциклазу. Фосфодиэстеразы гидролизуют цАМФ, превращая его в неактивный 5′-АМФ (Лейкок Дж. Ф., Вайс П. Г., 2000; Gordeladze J. O. [et al.], 1994).

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) представляет собой циклический нуклеотид, сходный с цАМФ и образующийся вследствие активации другой мембранной каталитической субъединицы — гуанилатциклазы. Гуанилатциклаза аналогична рецепторной тирозинкиназе и непосредственно связана с рецепторной молекулой в отличие от аденилатциклазы, которая связана с гормональным рецептором через G-белки. Гуанилатциклаза, таким образом, выполняет функцию рецептора и каталитической единицы.

Действие таких гормонов, как гистамин, серотонин, простагландины, вазопрессин, соматолиберин, тиролиберин, окситоцин, паратгормон, ангиотензин II и катехоламины, осуществляется через рецепторы, которые опосредуют свое действие вторичными посредниками, относящимися к производным фосфатидилинозитола. К последним относятся инозитол трифосфат и диацилглицерин. Инозитол трифосфат контролирует клеточные процессы за счет генерации внутриклеточного кальция. Эта система вторичных посредников может активироваться либо через регуляторный белок, либо через фосфотирозиновые белки. Взаимодействие гормона со своим рецептором, обычно находящимся в комплек-

се с G-белком, в обоих случаях активирует мембранный фермент фосфолипазу С, которая гидролизует полифосфоинозидную систему.

Из мембранного полифосфоинозида, называемого фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (ФИ-Ф2), образуются инозитол трифосфат и диацилглицерин. Инозитол трифосфат осуществляет действие через собственные специфические тетрамерные рецепторы. Инозитол трифосфат способствует повышению уровня внутриклеточного кальция за счет его мобилизации из эндоплазматической сети, а также поступления в клетку внеклеточного кальция. Возможно, что увеличение содержания внутриклеточного кальция индуцирует образование простагландинов, являющихся потенциальными стимуляторами циклического АМФ. Роль диацилглицерина заключается в активации специфических протеинкиназ (протеинкиназы С), которые фосфорилируют определенные ферменты, ответственные за конечный биологический эффект.

Мобилизация ионов кальция является важным механизмом регуляции многочисленных метаболических процессов в клетке, поэтому роль этих ионов как вторичных мессенджеров не вызывает сомнений. Кальций находится внутри клетки в связанном с белками состоянии (кальретикулин и кальсеквестрин) и во внеклеточной жидкости в свободной форме. Внутриклеточный свободный кальций, который выполняет роль вторичного посредника, поступает из внеклеточной жидкости через кальциевые каналы плазматической мембраны клетки или высвобождается внутриклеточно из связи с белками. Внутриклеточный свободный кальций осуществляет влияние на соответствующие киназы фосфорилаз только в связанном с кальмодулином состоянии. Кальмодулин представляет собой рецепторный белок с высокой аффинностью к кальцию, состоящий из 148 аминокислотных остатков. Концентрация свободного кальция во внеклеточной жидкости выше, чем внутри клетки. Такой градиент поддерживается благодаря функционированию кальциевого насоса и транспортировке кальция из клетки в межклеточную жидкость.

Взаимодействие гормона с рецептором вызывает повышение уровня внутриклеточного свободного кальция, который вступает в связь с кальмодулином, превращая его в активную форму и оказывая влияние на кальцийчувствительные белки или ферменты, ответственные за соответствующий биологический эффект гормона. В дальнейшем повышенный уровень внутриклеточного кальция стимулирует кальциевый насос, благодаря чему свободный кальций перемещается в межклеточную жидкость, снижается его уровень в клетке, кальмодулин переходит в неактивную форму и в клетке восстанавливается состояние функционального покоя. Кроме того, кальмодулин оказывает воздействие на аденилатциклазу, гуанилатциклазу, фосфодиэстеразу, фосфорилазкиназу и миозинкиназу, стимулирует высвобождение нейротрансмиттеров, фосфорилирование белков мембран. Кальмодулин является аналогом мышечного белка тропонина С. Последний путем связывания кальция образует комплекс актина и миозина и активирует миозин-АТФазу, необходимую для повторного взаимодействия актина и миозина.

Важнейшая роль кальция состоит в регуляции активности различных протеинкиназ, в частности кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназы, которая передает нервный сигнал. Все кальмодулинзависимые протеинкиназы подразделяют на многофункциональные (протеинкиназа А), опосредующие фосфорилирование многих внутриклеточных белков, и специфические, фосфорилирующие

некоторые субстраты (киназа легкой цепи миозина). Среди протеинкиназ, с которыми может взаимодействовать активный кальций-кальмодулиновый комплекс, могут быть и цАМФ-зависимые. При этом повышение уровня цАМФ может увеличивать цитоплазматическую концентрацию кальция, а это снижает уровень цАМФ.

Комплексирование гормона с рецептором может активировать фосфолипазные ферменты, в результате действия которых фосфолипидные предшественники превращаются в дигомо-γ-линоленовую и арахидоновую кислоты, из которых в дальнейшем образуются различные соединения, принадлежащие к семейству эйкозаноидов. Среди них наиболее известными считаются простагландины. Своим названием они обязаны тому, что впервые были обнаружены в экстракте простатического секрета человека. Простагландины представляют собой производные полиненасыщенной жирной кислоты с 20 атомами углерода, содержащие циклопентановое кольцо. Они присутствуют практически во всех клетках организма. Отнесение простагландинов ко вторым посредникам стало возможным после того, как было установлено, что они не только синтезируются в ответ на действие гормонов, но и способны стимулировать образование циклических нуклеотидов.

В зависимости от вида простагландины имеют различные обозначения. Так, различия в кольцевой структуре обозначаются латинскими буквами (A, B, C, D, E, F), в стереоизомерной форме — подстрочными греческими буквами (α, β), в числе двойных цепей в молекуле — подстрочными цифрами (1, 2). Процесс синтеза простагландинов протекает путем последовательного образования эндоперекисей — крайне нестабильных промежуточных продуктов, которые, в свою очередь, служат предшественниками других биологически активных, но столь же нестабильных соединений, называемых тромбоксанами. Последние быстро превращаются в стабильные производные тромбоксана B.

Другой активной молекулой, образующейся различными путями из эндопероксидов, является молекула простациклина. Арахидоновая кислота относится к предшественникам другого класса активных соединений — лейкотриенов, которые синтезируются в лейкоцитах крови. Простагландины и тромбоксаны действуют главным образом как внутриклеточные посредники. В отличие от них лейкотриены и простациклин выделяются из клеток в кровь и могут считаться гормонами.

Рецепторы к ряду гормонов (коры надпочечников, тиреоидным) локализованы внутриклеточно. Действие этих гормонов опосредуется гормоно-рецепторным комплексом, который, связываясь со специфическими областями ДНК, активирует или инактивирует специфические гены. Гормон, находящийся в свободной форме, способен взаимодействовать с мембраной клетки и проходить через нее в цитоплазму, где связывается с цитоплазматическим рецептором, который отличается высокой специфичностью. Рецепторы стероидных гормонов имеют 4 домена: аминотерминальный, гормоносвязывающий, ДНК-связывающий и карбоксилтерминальный.

Аминотерминальный домен определяет особенности рецепторного ответа и обладает высокой степенью фосфорилирования, хотя не установлена прямая корреляционная зависимость между степенью фосфорилирования и биологическим ответом. ДНК-связывающий домен характеризуется тремя интронами, два из которых имеют так называемые «цинковые пальцы», которые участвуют

в специфическом связывании гормона с ДНК. К ДНК-связывающему домену непосредственно примыкает гормоносвязывающий домен, участвующий в связывании гормона, процессах димеризации и регуляции функции других доменов. Карбоксилтерминальный домен также участвует в процессах гетеродимеризации, взаимодействует с различными транскриптационными факторами, включая проксимальные промоторы белков.

Имеются указания на то, что стероиды вначале связываются специфическими белками мембраны клетки, которые транспортируют их к цитоплазматическому рецептору или, минуя его, непосредственно к рецепторам ядра. Цитоплазматический рецептор состоит из двух субъединиц. В ядре клетки субъединица А, взаимодействуя с ДНК, запускает процесс транскрипции, а субъединица В связывается с негистоновыми белками. Некоторые пептидные гормоны также влияют на транскрипцию расположенных в ядре генов. Для большинства генов, регулируемых гормонами, характерна общая структурная особенность — присутствие нуклеотидов со сходными последовательностями, которые выполняют роль гормончувствительных элементов и способны связывать комплексы гормон-рецептор. В результате этого взаимодействия на ДНК-мишени меняется процесс транскрипции и синтезируется молекула нужного белка. Роль гормонов в процессе синтеза белка не ограничивается участием только на этапе транскрипции кода с ДНК на РНК. Доказано, что гормоны могут оказывать влияние и на этапе трансляции кода с мРНК при синтезе белка на рибосомах.

Таким образом, действие гормонов отличается значительным разнообразием. Часть из них может оказывать влияние только на специфические, строго определенные органы или ткани-мишени. В то же время известны гормоны, влияние которых распространяется практически на все клетки. Один и тот же гормон может по-разному воздействовать на различные клетки, оказывать влияние сразу на несколько биологических процессов одновременно. Для одних биологических процессов достаточно контроля одного единственного гормона, для других, напротив, необходимо участие в регуляторном процессе множества гормонов.

После реализации своего воздействия биологически активный гормон выводится из крови. Этот процесс включает в себя собственно распад гормональной молекулы (инактивацию) и последующее выведение неактивных метаболитов гормона. Многие гормоны разрушаются в самих тканях-мишенях. Однако основными органами, где происходят инактивация и экскреция гормонов и их метаболитов, бесспорно, остаются печень и почки, которые не только инактивируют гормоны и выводят их метаболиты из организма, но и обладают способностью превращать ряд неактивных соединений в биологически активные гормоны.

Основная масса белковых и пептидных гормонов инактивируется с помощью специфических протеолитических ферментов, которые воздействуют на отдельные пептидные связи, в результате чего происходит расщепление крупных молекул на более мелкие части. Примером таких преобразований может служить отщепление атомов йода от йодтирониновых гормонов под воздействием дейодиназы. Ферменты, расщепляющие пептидную цепочку на отдельные фрагменты, локализованы и фиксированы на мембранах клеток. Кроме того, деградация белково-пептидных гормонов может быть связана с процессом интернализации гормон-рецепторного комплекса и воздействием на него лизосомных ферментов. Инактивация стероидных гормонов осуществляется путем восстановления

двойной связи в А-кольце стерана и гидроксилирования углеродных атомов. В результате неактивные гидрофобные метаболиты стероидных гормонов превращаются в печени в растворимые парные соединения — эфиры серной и глюкуроновой кислот. Большая часть метаболитов стероидных гормонов выводится из организма с мочой. Незначительное количество конъюгатов с желчью поступает в кишечник, где гидролизуется, и метаболиты стероидов вновь поступают в кровь. Значительную роль в инактивации катехоламинов играет окислительное дезаминирование в результате воздействия моноаминоксидазы, фермента, располагающегося на мембране митохондрий клеток. Если катехоламины инактивируются путем метилирования и дезаминирования молекулы, то инактивация тиреоидных гормонов осуществляется путем дейодирования, окислительного дезаминирования и декарбоксилирования боковых цепей молекулы.

Обратная связь в регуляции гормонов. Эндокринная система мгновенно реагирует на возрастающую потребность организма в том или ином гормоне, начиная вырабатывать его в повышенных количествах. Однако, после того как специфические органы или клетки-мишени получат нужное количество гормона, необходимость в его повышенной продукции отпадает. Ключевым моментом в функционировании эндокринной системы служит контроль выработки и секреции гормонов по механизму обратной связи. Благодаря этому механизму эндокринная железа «оповещается» о возможности вернуться в нормальное исходное состояние.

Необходимо отметить, что в регуляции деятельности эндокринных желез принимают участие различные регуляторы. Именно их воздействием определяется изменение функционального состояния эндокринной системы в зависимости от постоянно меняющихся физиологических потребностей организма. К собственно эндокринным регуляторам относятся гормоны, попадающие в кровоток и воздействующие на периферические эндокринные железы (тропные гормоны гипофиза), или гормоны самих периферических желез внутренней секреции, влияющие на органы и ткани-мишени.

Помимо собственно эндокринных регуляторов, оказывающих влияние на функциональное состояние эндокринных клеток, можно выделить нейрокринные, нервные, аутокринные, паракринные и метаболические регуляторы. Нейрокринные регуляторы представляют собой гипоталамические статины и либерины — нейропептиды, выделяющиеся нервными окончаниями и поступающие в кровоток воротных вен гипофиза. Это гипоталамические статины и либерины, а также некоторые амины, например дофамин и серотонин, поступающие в кровь воротных вен гипофиза. Прямую нервную регуляцию функционального состояния эндокринных клеток, характерную для гипоталамуса и мозгового слоя надпочечников, осуществляют, например, норадреналин и серотонин, ответственные за синаптическую передачу нервного импульса. К аутокринным регуляторам относятся высвобождающиеся из клетки биологически активные вещества и гормоны, влияющие на ее функциональную активность. Что касается паракринных регуляторов, то они воздействуют только на клетки, находящиеся между собой в тесном контакте, очевидно, взаимодействуя через внутриорганную микрососудистую систему либо непосредственно через межклеточную жидкость. Факторами метаболической регуляции гормональной активности могут выступать глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты, влияющие прежде всего на скорость секреции гормонов.

Обратную связь в регуляции гормонов открыл видный отечественный ученый М. М. Завадовский, сформулировавший в 1933 г. принцип «плюс-минус взаимодействие». Повседневная жизнедеятельность организма представляет собой процесс комплексного функционирования многочисленных саморегулируемых систем, контроль за деятельностью которых осуществляется нейроэндокринной системой. Под принципом и механизмом обратной связи подразумевается функционирование особого рода системы, в которой конечный продукт деятельности (гормон, нейротрансмиттер и др.) модифицирует, или видоизменяет, функцию компонентов, составляющих систему, направленную на изменение количества конечного продукта (гормона) или активности системы. Таким образом, в результате деятельности системы всякое повышение уровня гормона вызывает подавление секреторной активности эндокринной железы за счет прямого влияния гормона на железу или опосредованно через вышележащие регуляторные центры.

Конечный результат в системе саморегуляции может быть достигнут двумя путями: первый состоит в стимуляции с целью увеличения количества конечного уровня гормона или повышения активности его эффекта, второй — в угнетении системы с целью уменьшения количества конечного продукта или биологической активности. Первый путь принято называть положительной обратной связью, а второй — отрицательной обратной связью. Примерами положительной обратной связи может служить стимуляция секреции лютеинизирующего гормона эстрадиолом перед овуляцией, а отрицательной обратной связи — снижение секреции кортикотропина гипофизом в ответ на повышение концентрации кортизола в плазме крови.

Нейроэндокринная регуляция осуществляется механизмами, функционирующими по принципу обратной связи, в которых четко выделяются различные уровни: центральная нервная система, гипоталамус, гипофиз, эндокринная железа. Взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными и гипоталамическими центрами посредством влияния на них, приводящее к изменению концентрации гормонов в крови, именуется длинной цепью обратной связи. Под короткой цепью понимают такое взаимодействие, когда повышение гипофизарного тропного гормона (например, тиреотропина) модулирует и изменяет секрецию и высвобождение гипофизотропного гормона (тиролиберина).

Выделяется и такой вид взаимодействия, как ультракороткая цепь обратной связи, осуществляемый в пределах гипоталамуса, когда высвобождение одного гипофизотропного гормона влияет на процессы секреции и высвобождения другого. В осуществлении механизма обратной связи помимо гормонов участвуют и различные продукты метаболизма. Примером может служить влияние уровня гликемии на секрецию инсулина и глюкагона. Необходимо отметить, что один гормон может реагировать на два функционально связанных метаболита и восстанавливать их соотношение в крови.

Помимо вертикальных связей (гипоталамус-гипофиз-периферическая железа) эндокринная регуляция представлена и горизонтальными взаимодействиями. Так, в гипоталамусе они представлены многочисленными комиссуральными путями, связывающими нейроэндокринные ядра, и анастомозами между капиллярами сосудов, идущими к аденогипофизу и нейрогипофизу. Разновидностью горизонтальных связей могут служить тесные взаимодействия между различными

гормонами на уровне рецепторной регуляции, способствующие оптимизации регуляторных процессов в клетках-мишенях и обеспечивающие возможность компенсаторных реакций.

Кроме того, существуют дополнительные механизмы обратной связи, функционирующие внутри клеток (внутренние петли) желез внутренней секреции. Примером может служить наличие отрицательной обратной связи между циклическим АМФ и внутриклеточной концентрацией ионов кальция. Вероятно, пропорционально расширению наших знаний и совершенствованию методов исследований будет расти и количество выявляемых механизмов обратной связи.

Нарушения эндокринной регуляции. В общем виде эндокринная система объединяет в себе железы внутренней секреции (источники продукции гормонов), кровь, доставляющую гормоны к месту их биологического эффекта, места разрушения и выведения гормонов, а также петли обратных связей. Нарушение даже одной из этих составляющих может приводить к появлению клинических симптомов поражения эндокринной системы. Подавляющее большинство заболеваний эндокринной системы обусловлено недостаточной секрецией какого-либо гормона, его избыточной продукцией, какими-то анатомическими изменениями эндокринной железы или ткани-мишени. В ряде случаев, например при опухоли гипофиза, у одного и того же пациента могут быть задействованы все три механизма. Аденома гипофиза представляет собой анатомическую аномалию, вызывающую гиперсекрецию гормона, при этом давление аденомы на прилежащие нормальные ткани приводит к снижению гормональной активности других клеток передней доли гипофиза. Кроме того, в патогенезе эндокринных расстройств могут иметь значение резистентность тканей к действию гормона, секреция аномального гормона, патология транспорта и метаболизма гормонов, сочетание нескольких эндокринных нарушений.

Под гормональной недостаточностью принято понимать длительно (хронически) существующий дефицит того или иного гормона. Кратковременные колебания секреции гормонов, строго говоря, не являются патологией, поскольку в норме процессы образования и метаболизма гормонов и соответственно их содержание в крови подвержены на протяжении суток значительным колебаниям. Изучение суточных ритмов секреции гормонов имеет большое клиническое значение, поскольку при ряде заболеваний, например таких, как СТГ-продуцирующая аденома гипофиза и гиперкортицизм, нарушение суточного ритма секреции гормонов может быть использовано в качестве важного дифференциально-диагностического признака, позволяющего дифференцировать данные синдромы от сходной патологии. Причин, ведущих к развитию гормональной недостаточности, может быть много. Наиболее распространенной является аутоиммунное разрушение железистой ткани. С наличием и воздействием аутоантител и другими деструктивными процессами, которые характеризуют аутоиммунные синдромы, связаны такие заболевания, как инсулинзависимый сахарный диабет, первичный гипотиреоз, первичная недостаточность надпочечников и первичный гипогонадизм. Иногда разрушению или частичному повреждению эндокринных органов способствуют такие факторы, как инфекции, гранулематозные заболевания, неопластические процессы, наследственность, интоксикации, приводящие к снижению выработки гормона и вызывающие тем самым клинический синдром гипофункции. Имеются сообщения о появлении клинических симптомов гипофункционального состояния вследствие мутации гена, приводящей к изме-

нению структуры гормона. Хирургическое удаление и деструкция железы под воздействием химиотерапевтических агентов и облучения также порождают гормональную недостаточность.

Недостаток того или иного гормона проявляется соответствующей симптоматикой. Например, надпочечниковая недостаточность вследствие дефицита кортизола или СД I типа вследствие дефицита инсулина. Клиническая картина ряда заболеваний обусловлена выпадением функции сразу нескольких (гипопитуитаризм) или всех (пангипопитуитаризм) гормонов гипофиза.

Выделяют первичную, вторичную и третичную гормональную недостаточность. В случае развития клинических симптомов гипофункции, обусловленной разрушением периферической эндокринной железы, принято говорить о первичной недостаточности железы. В ситуациях, когда клиническая симптоматика связана с дефицитом конкретного тропного гормона гипофиза, говорят о вторичной недостаточности, а если гипофункция эндокринных желез вызвана недостатком гипоталамических стимуляторов соответствующих гипофизотропных гормонов, — соответственно о третичной недостаточности.

Механизмы гиперфункции эндокринных желез весьма разнообразны и в ряде случаев остаются неясными. Иногда циркулирующие в крови вещества имитируют структуру гормона и благодаря этому связываются с его рецептором, запуская цепь биологических процессов, аналогичную той, которую вызывает истинный гормон. В результате развивается гиперфункциональное состояние. Примером тому может служить избыточная тиреоидная активность, наблюдаемая при болезни Грейвса — Базедова, обусловленная тиреостимулирующими иммуноглобулинами, которые связываются с рецепторами тиреостимулирующего гормона на поверхности клеток щитовидной железы и способствуют возникновению гиперфункции. Причин, приводящих к гиперсекреции гормонов, также достаточно много.

Наиболее часто гиперсекреция вызывается усилением продукции гормона той железой, которая вырабатывает данный гормон в норме. В этой ситуации причиной гиперфункции может быть чрезмерная стимуляция эндокринной железы физиологическими или патологическими факторами. Способствовать развитию клинической картины гиперфункции могут эндокринные или неэндокринные опухоли, в избытке секретирующие гормоны или вещества с гормоноподобным действием. Так, например, при гиперсекреции паратгормона, сопровождающейся высокой концентрацией кальция в сыворотке крови, становится очевидно, что функциональное состояние паращитовидной железы нарушено, поскольку продукция паратиреоидного гормона не подавляется высокой концентрацией кальция. В данном случае следует предполагать гиперплазию или неоплазию одной или нескольких паращитовидных желез.

Кроме того, причиной гиперфункции эндокринных желез могут быть экзогенные источники или неадекватное высвобождение синтезированного гормона. Вирусные инфекции или аутоиммунное воспаление щитовидной железы могут приводить к неадекватному высвобождению запасов тиреоидного гормона и транзиторному синдрому гиперфункции щитовидной железы. В ряде случаев ткани, в норме не вырабатывающие гормоны и не относящиеся к эндокринным органам, начинают продуцировать те или иные гормоны, в результате приводя к их гиперпродукции. Примером эктопической продукции гормонов может служить синдром эктопированного АКТГ или гипертиреоз при опухоли яичника,

происходящей из эктопированной ткани щитовидной железы. Соответствующая симптоматика может быть обусловлена усилением образования гормона в периферических тканях из имеющихся в крови предшественников, а также передозировкой гормонов в результате заместительной терапии.

В определенной ситуации реакция ткани-мишени на воздействие гормона может отсутствовать. Подобное состояние возникает в случае наличия гормональной резистентности. К возникновению синдрома резистентности могут приводить аномальные изменения поверхности клетки и внутриклеточных рецепторов, различные нарушения метаболизма гормона в клетке или какие-либо дефекты передачи сигнала, оказывающие воздействие на функцию гормона. Кроме того, к возникновению гормонорезистентности могут приводить нарушения пострецепторных внутриклеточных механизмов. Развитие синдрома резистентности к действию гормона может быть следствием наследственной предрасположенности, а в ряде случаев носить приобретенный характер, например у больных ожирением. Иногда у одного пациента имеют место оба фактора, и в этом случае говорят о сочетанной гормонорезистентности. В основе возникновения резистентности чаще всего лежит невозможность образования комплекса гормон-рецептор. Причиной подобных состояний служит либо наличие у больного антител к гормону или его (гормона) рецептору, либо патология самих гормональных рецепторов.

Необходимо отметить, что как возникновению гиперфункции, так и снижению функциональной активности может способствовать продукция аномальных гормонов. Примером может служить описанная японскими учеными особая форма сахарного диабета, связанная с секрецией аномальной молекулы инсулина. Высокий уровень гликемии у больных в данном случае обусловлен невозможностью аномального гормона комплексироваться с инсулиновым рецептором. К аномальным гормонам можно условно отнести гормоноподобные вещества, продуцируемые различными опухолями, и аутоантитела, имитирующие эффекты истинных гормонов при взаимодействии с рецепторами.

Литература

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.

Кэттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. — СПб. ; М. : «Невский диалект» ; Бином, 2001. — 336 с.

Лейкок Дж. Ф., Вайс П. Г. Основы эндокринологии : пер. с англ. — М. : Медицина, 2000. — 500 с.

Физиология эндокринной системы : пер. с англ. / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды. — М. : Бином. Лаборатория знаний. — 2008. — 496 с.

Глава 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

2.1. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ

Общие сведения. Современная лабораторная оценка функционального состояния эндокринных желез включает:

- определение фонового уровня гормонов или их регуляторных факторов (глюкозы, кальция);
- проведение функциональных проб;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадианного ритма его секреции;
- исследование экскреции гормонов или их метаболитов с мочой.

Каждый из перечисленных подходов может использоваться отдельно или в различных сочетаниях, что диктуется конкретной клинической ситуацией, оснащенностью и техническими возможностями лаборатории, а также наличием обученного медицинского персонала.

Определение уровня гормона в крови является основным и наиболее важным способом оценки эндокринной функции. Широкое применение гормональных исследований в клинической практике стало возможным после разработки в 1960 г. R. Yalow и S. Berson радиоиммунологического метода, который, по сути, совершил переворот в медицине и биологии, так как позволил с высокой точностью определять минимальные концентрации биологически активных веществ в крови. Открытие принципа радиоиммунологического анализа (РИА) явилось началом разработки целого ряда новых методик исследования, основанных на конкурентном связывании определяемого вещества с меченым антигеном или антителом и получивших общее название методов связывания (конкурентное белковое связывание, сатурационный анализ). В отличие от биологических методов, применявшихся ранее, методы связывания позволили судить о количестве анализируемого вещества не по его биологической (функциональной) активности, а по количеству комплекса, образовавшегося при взаимодействии исследуемого вещества со связывающим агентом. Это определило большую чувствительность, специфичность и точность данных методов.

Принципиальной основой сатурационного анализа является конкурентное связывание определяемого вещества (немеченый лиганд) и идентичного ему меченого лиганда со специфической связывающей системой (связывающий агент, биндер) (рис. 2.1). Связывающий агент вступает в равноправное взаимодействие как с лигандом (искомым веществом), так и с его меченым аналогом, связываясь с ними в количествах, пропорциональных их исходным концентрациям (по закону действующих масс). Следовательно, чем выше содержание искомого веще-

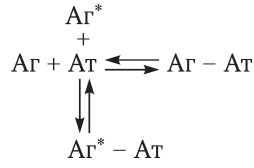


Рис. 2.1. Схема реакции связывания антиген—антитело на примере РИА:
Аг* — меченый антиген (лиганд); Аг — искомое вещество (немеченый лиганд); Ат — специфическое связывающее антитело

ства в пробе, тем меньшая часть его меченого аналога свяжется с биндером. При этом, зная количество связывающего агента и меченого лиганда, концентрация которых является величиной постоянной, можно рассчитать концентрацию искомого вещества. Обычно комплекс «лигандсвязывающая система» выпадает в осадок, а несвязанная часть меченого аналога остается в надосадочной жидкости.

Для обеспечения конкуренции меченого и немеченого лиганда за связывающие места необходимо, чтобы количество меченого лиганда превышало связывающую способность биндера. Отделив комплекс «антиген-антитело» от несвязавшегося лиганда и измерив остаточную радиоактивность пробы, можно определить и количество связавшегося меченого лиганда (обратно пропорциональное содержанию в пробе искомого вещества).

Для этого одновременно проводится серия анализов определяемого вещества известной концентрации (стандартные разведения), на основании которых строится калибровочная кривая — график зависимости изменения связывающей активности пробы от содержания в ней искомого вещества. Сопоставление активности исследуемых проб и проб с известной концентрацией искомого вещества позволяет определить концентрацию последнего.

Используемые в настоящее время в эндокринологии методы связывания различаются по типу связывающего агента и метки. Методы связывания, в которых используется радионуклидная метка, называются *радиоконкурентными.* В связи с тем что все этапы такого анализа проводятся не в организме больного, а в пробирке с биологическим материалом, данные методы получили также название *радиотестирования in vitro*. Среди них для определения уровня гормонов в крови и других биологических жидкостях наибольшее распространение получил *радиоиммунологический анализ*, в котором роль связывающего агента выполняют специфические антитела.

Среди других методик, основанных на радиоконкурентном связывании, следует отметить *иммунорадиометрический анализ*, в котором меченым является не лиганд, а связывающие антитела; *радиорецепторный анализ*, основанный на использовании в качестве связывающей системы вместо антител специфических тканевых рецепторов; белково-конкурентный анализ, в котором связывающей системой являются не антитела, а специфические белковые носители гормонов (например, тироксин или тестостеронсвязывающий глобулин).

При определении уровня гормонов и других биологически активных веществ в методах связывания в качестве метки могут использоваться флуоресцирующее вещество (*иммунофлуоресцентный метод*, или *флюроиммунный анализ*), а также фермент (*иммуноферментный анализ*) или низкомолекулярные соединения, способные люминесцировать после вступления в химическую реакцию (ИХЛА).

Радиоиммунологический анализ (РИА). Необходимыми компонентами для проведения радиоиммунологического анализа являются проба, меченый

антиген, антисыворотка (антитела); реагенты, ответственные за разделение связанного комплекса от несвязавшихся компонентов; растворы, обеспечивающие оптимальное прохождение реакции и так называемые стандарты.

Исследуемая проба обычно является отцентрифугированной плазмой или сывороткой крови и, реже, другими биологическими субстратами (спинно-мозговой жидкостью, мочой, слюной и т. д.). Условия получения и хранения проб оговариваются особо в зависимости от вида исследования.

Меченый антиген — искусственно синтезированный или полученный биологическим методом гормон или другое биологическое вещество, идентичное определяемому, которые метятся радиоизотопами. Метка не должна изменять иммунореактивность антигена, быть прочной, иметь высокую удельную радиоактивность. В наибольшей степени указанным требованиям отвечают ^{125}I (для белков и пептидов, имеющих в своем составе аминокислоты тирозин или гистидин) и ^{3}H (для других гормонов). Метка ^{125}I менее прочна по сравнению с тритиевой меткой, но более проста для радиометрии. Антигены, меченые ^{3}H, дольше сохраняются, но требуют более сложных средств для радиометрии — жидкостных сцинтилляционных счетчиков.

Антитела представляют собой γ-глобулины, которые получают путем иммунизации животных (кроликов, морских свинок, крыс и др.) специфическими антигенами, аналогичными искомому веществу. Так как антигенные свойства прямо пропорциональны молекулярной массе вещества, то при использовании гормонов (например, тиреоидных и стероидных), не обладающих антигенными свойствами из-за малой молекулярной массы (гаптены), предварительно проводят их коньюгирование с молекулами-носителями (бычьим альбумином, тиреоглобулином и др.). Соотношение гаптена и носителя при этом должно быть по возможности наименьшим (не более 1 : 15).

Растворы, необходимые для проведения РИА, обычно являются солевыми или буферными, предназначенными для поддержания на протяжении исследования pH системы. Стандарты представляют собой пробы, содержащие известные, последовательно возрастающие концентрации антигена (искомого гормона), используемые для построения калибровочной кривой.

Радиоконкурентный анализ состоит из четырех этапов: 1) смешивание исследуемой пробы с меченым антигеном и антисывороткой в присутствии буферного раствора; 2) инкубация — период времени, в течение которого происходит иммунохимическая реакция (продолжительность этого этапа зависит от вида исследования и может продолжаться от 1 ч до 2 сут.); 3) разделение связанного и несвязанного антигена; 4) радиометрия проб и математическая обработка данных.

Радиометрические устройства соединяются с компьютером и печатающим устройством, позволяющим автоматизировать процесс получения конечных результатов исследования.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Как указывалось выше, особенностью данного метода, в отличие от других методов связывания, является использование в качестве метки фермента, конъюгированного с антигеном или антителом. Применяемые для ИФА высокоочищенные ферменты должны обладать высокой активностью и стабильностью. Такими свойствами обладают пероксидаза, β-галактозидаза, щелочная фосфатаза, малатдегидрогеназа и некоторые другие ферменты. Наибольшее распространение в качестве фермента-маркера

получила пероксидаза из хрена, что объясняется ее высокой окислительной способностью наряду с доступностью и низкой стоимостью получения.

Иммуноферментный анализ, при котором необходимо разделение свободной и связанной с ферментом фракции антигенов (антител), называют гетерогенным. Для такого разделения используются антитела (антигены), иммобилизированные на нерастворимом носителе (целлюлозе, сефадексе, полистирене и др.) или на поверхностях пробирок, лунок микроплат, силиконовых трубок, шариков. При гетерогенном ИФА определение веществ белковой природы может осуществляться прямым способом, когда меченое антитело связывается непосредственно с антигеном, или непрямым — при использовании конъюгата антитело—фермент («вторые антитела») к первым антителам. Гомогенный ИФА не требует разделения свободных и связанных меченых молекул и используется в основном для определения гаптенов. Определенный гаптен связывается ковалентной связью с молекулой фермента вблизи его активного центра. При специфическом связывании такого комплекса с антителами к гаптену происходит ингибирование или активация каталитической активности фермента. Количественные измерения веществ в ИФА основаны на определении активности ферментов (после добавления в иммунохимическую систему субстратов, специфических для данных ферментов) калориметрическими методами или путем измерения теплового эффекта ферментативной реакции.

Флюороиммунный анализ (ФИА). Данный метод основан на использовании явления люминесценции (флюоресценции) для исследования реакций антиген—антитело, происходящих на поверхности клеток или в срезах тканей. Локализация изучаемого антигена (антитела) устанавливается по специфической флюоресценции в месте реакции антиген—антитело после предварительной обработки антигена (антитела) специфическими антителами (антигенами), мечеными европием или флюоресцирующими красителями (флюоросцеин, роданин и др.). Флюоресценцию образованного комплекса измеряют или наблюдают под микроскопом в ультрафиолетовом свете. Флюороиммунные методы, в которых на препарат, содержащий антигены, наносят меченые антитела, называют прямыми. При непрямом ИФА определяемый антиген обрабатывается немеченой антисывороткой, а несвязавшиеся белки отмывают и обрабатывают немеченую сыворотку специфическими мечеными антителами.

Несмотря на высокую точность современных методов гормональных исследований, необходимо помнить о возможности получения ошибочных результатов, обусловленных методическими или техническими погрешностями на различных этапах проведения анализа.

Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА). В отличие от РИА в качестве метки для субстратов или антител при ИХЛА используют соединение, которое в присутствии перекиси водорода и катализатора (пероксидаза) вступает в реакции, сопровождающиеся хемилюминесценцией. Хемилюминесцентной меткой обычно служат низкомолекулярные соединения, по химической структуре близкие люминолу и люцигенину (изолюминол, сукцинилированный люминол, эфиры акридиния и др.). Присоединение хемилюминесцентной метки производится либо к антигену, т. е. низкомолекулярному соединению, либо к антителу на этот антиген. В первом случае метод называется CIA (*Chemiluminescent Immuno Assay*), во втором — ICMA (*Immuno Chemilumino Metric Assay*). В настоящее время данный метод считается наиболее точным для определения гормонов

и других биологически активных соединений в крови, чувствительность которого превышает таковую при РИА в 10^3 раз, а при ИФА — в 10^6.

Для того чтобы избежать ошибок во время забора проб крови, их хранения и подготовки к исследованию, необходимо соблюдать следующие правила.

1. Взятие крови обычно осуществляется из кубитальной вены путем венепункции. Объем пробы должен быть достаточным для проведения анализа. Чтобы предупредить гемолиз (при его наличии проба бракуется), кровь должна переноситься в пробирку из шприца со снятой иглой медленно, без пенообразования. Взятая кровь своевременно доставляется в лабораторию (обычно в течение 30 мин). При исследовании гормонов с лабильной структурой (например, паратгормона) забор крови осуществляется в пробирку, находящуюся на ледяной бане, в которой кровь центрифугируется непосредственно после взятия.

2. Каждая проба должна быть снабжена четкой этикеткой с указанием фамилии и инициалов пациента, даты и времени взятия анализа (что особенно важно при проведении хронобиологических исследований), вида исследования, а при необходимости содержать и другую информацию.

3. В лаборатории проба быстро центрифугируется с отделением плазмы или сыворотки от форменных элементов. Затем плазма/сыворотка переносится в специальную пробирку малого объема (при этом не допускается попадания в нее эритроцитов), которая плотно закрывается. Так как в большинстве лабораторий нет возможности провести гормональное исследование сразу после взятия крови, пробы замораживаются и хранятся в холодильнике при низких температурах (не выше –20 °С).

Учитывая большое влияние быстрых изменений температурного режима на биологическую активность и структуру гормонов (Chard T., 1989; Ткачева Г. А. [и др.], 1983), недопустимо повторное размораживание проб. Кроме того, доказано изменение иммунологических свойств гормонов сывороток крови при длительном хранении в условиях низких температур, в связи с чем рекомендуемая продолжительность хранения биосубстратов в замороженном виде составляет от 1—3 месяцев до 1 года в зависимости от вида гормона.

4. Так как при длительном хранении проба становится неоднородной (верхний слой в результате отстаивания имеет меньшую плотность), после размораживания перед непосредственным взятием материала для проведения анализа пробы необходимо тщательно перемешать.

Возможные причины технических ошибок при определении содержания гормонов в крови подробно изложены в специальной литературе, посвященной радиоиммунологическим и другим методам исследования, и в настоящей главе не рассматриваются.

Правильная интерпретация результатов гормональных исследований является ответственным и сложным этапом решения диагностической задачи. Для предупреждения ошибочных заключений при оценке функционального состояния эндокринных органов следует учитывать следующие положения.

Для клинической оценки изменений гормональной секреции необходимо одновременное определение уровня гормона железы-мишени и его регуляторного фактора (рис. 2.2).

Так, низкий уровень гормона железы-мишени (например, тестостерона) может наблюдаться при первичном поражении последней (травма, воспалительное поражение тестикул и т. д.) или вследствие снижения ее стимуляции, обуслов-

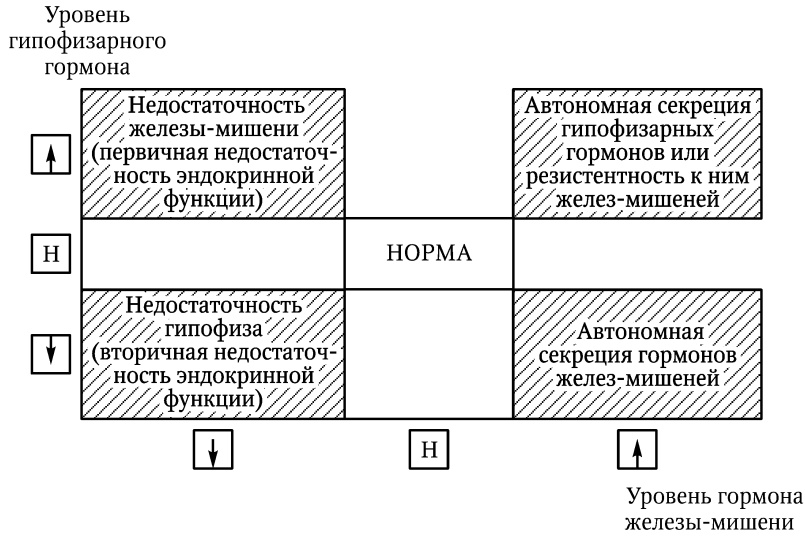


Рис. 2.2. Соотношение между уровнем гормона в норме и при различных эндокринных заболеваниях

Примечание: ↓ — низкий уровень гормона; ↑ — высокий уровень гормона; Н — нормальный уровень гормона (по: Wilson J. D., 1985)

ленной поражением гипоталамуса и/или гипофиза. С другой стороны, гормональная гиперсекреция эндокринных желез может носить автономный характер (диффузный токсический зоб, синдром Иценко — Кушинга) или быть следствием гиперпродукции тропного гормона гипофиза (ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, болезнь Иценко — Кушинга).

Аналогично следует оценивать уровень гормонов, регулируемых внегипофизарными факторами (глюкоза, кальций). Например, повышенный уровень инсулина в крови при нормо- или гипергликемии отражает состояние инсулинорезистентности (например, у лиц с ожирением и/или начальными стадиями CD II типа), а при низком содержании глюкозы в крови свидетельствует о функциональном или органическом гиперинсулинизме.

Уровень общего гормона в крови характеризует эндокринную функцию настолько, насколько он отражает долю его свободной (не связанной с белками крови) фракции, определяющей физиологическое действие гормона.

Известно, что большинство гормонов находится в крови в связанном с белками плазмы состоянии. Во многих случаях для диагностического суждения достаточно определения общей (суммы связанной и свободной фракций) концентрации гормона в крови. Однако при сомнительных результатах исследования, а также в ситуациях, когда можно предполагать существенные нарушения белкового обмена (гипопротеинемия при алиментарной дистрофии, циррозе печени, хронических заболеваниях почек и т. д.), более информативным является прямое определение свободной фракции гормона, а при отсутствии такой возможности — дополнительное исследование уровня специфического связывающего белка.

Изменения уровня гормонов в крови могут происходить под влиянием целого ряда дополнительных факторов и не всегда свидетельствуют об эндокринной патологии.

Так, секреция некоторых гормонов и связывающих их белков зависит от пола обследуемого и существенно изменяется с возрастом (гонадотропины и половые стероиды).

Уровень гонадотропинов и половых стероидов у женщин также претерпевает значительные изменения в различные фазы менструального цикла. По этой причине базальную секрецию указанных гормонов исследуют в фолликулиновую фазу (на 5—7-й день) менструального цикла или проводят серийные определения уровня гормонов на протяжении всего цикла.

Однократное исследование содержания гормона в крови достоверно отражает функциональное состояние соответствующей эндокринной железы лишь в том случае, если секреция этого гормона относительно постоянна, т. е. мало изменяется в различные периоды суток (например, тироксин и трийодтиронин). Для гормонов, имеющих отчетливый циркадианный ритм секреции (кортизола, пролактина, СТГ, ТТГ и др.), следует учитывать время взятия крови.

При определении уровня гормонов, секреция которых имеет пульсирующий характер (ТТГ, ЛГ, АКТГ и др.), однократный результат часто не отражает средний уровень гормона в плазме. В этих случаях для получения более точного представления о состоянии эндокринной функции необходимо исследовать или несколько проб крови, отобранных случайным способом, или объединенную пробу (из равных по объему трех—четырех проб, взятых с интервалом 20—30 мин).

Прием пищи может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на секрецию ряда гормонов (инсулин, гастрин, СТГ и др.), а повышение уровня липидов в крови после еды — искажать результаты исследования, в связи с чем взятие крови обычно осуществляют натощак после ночного голодания или не раньше чем через 2 ч после еды.

Необходимо иметь в виду, что секреция многих гормонов (АКТГ и кортизол, СТГ, пролактин, инсулин, катехоламины и др.) существенно изменяется при физических нагрузках и различных стрессовых состояниях (физическая и психическая травма, переохлаждение, инфекция и т. д.).

При функциональном исследовании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы важно учитывать положение тела (сидя или лежа), при котором проводился забор крови.

Искажению результатов гормональных тестов способствует прием многих лекарственных препаратов, перечень которых достаточно подробно изложен в литературе (Тиц Н. У., 2000). Врачу всегда следует уточнять медикаменты, которые применяет больной, и те из них, которые могут повлиять на результаты проб, должны быть отменены не менее чем за 7—10 дней до исследования.

Наконец, следует помнить о нарушении гормональной секреции вследствие сопутствующих эндокринных и соматических заболеваний. Например, одной из частых причин гиперпролактинемии является первичный гипотиреоз, а снижение секреции некоторых гормонов (трийодтиронина, гонадотропинов и т. д.) или специфических связывающих белков может быть связано с тяжелыми соматическими заболеваниями (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, системные болезни соединительной ткани и др.).

Функциональные пробы. Как уже указывалось, для выявления эндокринной дисфункции и установления уровня нарушения во многих случаях достаточно определить в крови уровень гормона железы-мишени и его регуляторного фактора. Вместе с тем изучение базальной секреции гормонов часто бывает недостаточным для точной оценки функционального состояния эндокринной системы из-за значительного взаимного перекрывания показателей секреции гормонов в норме и при патологии и требует проведения специальных функциональных тестов.

В эндокринологии используются *стимуляционные* и *супрессивные функциональные тесты*, основанные на изучении обратных регуляторных связей в системе гипоталамус—гипофиз—периферическая эндокринная железа или периферическая железа—внегипофизарный регуляторный фактор.

Стимуляционные тесты применяют в случаях подозрения на снижение эндокринной функции гипофиза или железы-мишени. Основными показаниями для их проведения являются:

- оценка гормонального статуса при трудности или ненадежности количественного определения уровня в крови соответствующего гормона (АКТГ, ПТГ, ЛГ и др.);
- изучение эндокринного статуса при пограничных значениях уровня гормона в крови;
- разграничение первичной и вторичной недостаточности эндокринной функции;
- оценка функции гипофиз-гонадной системы у лиц препубертатного возраста, у которых низкие уровни гонадотропинов и половых стероидов в крови наблюдаются как в норме, так и при патологии.

Реже стимуляционные тесты используются для выявления патологической гиперфункции эндокринной железы (пробы с кальцием, пентагастрином при медуллярном раке). Основные стимуляционные тесты, используемые в эндокринологии, приведены в табл. 2.1.

При обследовании эндокринных больных используются стимуляционные тесты двух типов:

1. Тесты, основанные на введении обследуемому гипоталамического рилизинг-гормона или гипофизарного гормона (его аналога), с последующей оценкой реакции на введение соответственно со стороны гипофиза (например, исследование ТТГ после введения ТРГ) или железы-мишени (определение тестостерона до и после введения хорионического гонадотропина). К этой же группе относятся тесты, используемые для оценки функции желез, регулируемых внегипофизарными метаболическими и физиологическими факторами (исследование секреции кальцитонина после стимуляции введением кальция, пентагастрина; оценка уровня ренина и альдостерона до и после ортостатической нагрузки).

2. Тесты, которые заключаются в блокаде секреции или действия эндогенного гормона с последующей оценкой способности гипофиза к увеличению продукции регулирующего тропного гормона (например, оценка изменений секреции АКТГ после блокады продукции кортизола метапироном или подавления секреции эстрогенов приемом кломифена) и/или реакции периферической эндокринной железы.

Супрессивные тесты (пробы с подавлением) применяются с целью уточнения диагноза при признаках повышения функции эндокринной железы и раз-

Таблица 2.1

Стимуляционные тесты, используемые при диагностике эндокринных заболеваний

Эндокринная железа, система	Стимулирующий фактор	Показатель, используемый для оценки
Гипоталамус—гипофиз	Гипогликемия	СТГ
	L-Допа	СТГ
	Аргинин	СТГ
	ТРГ	СТГ
	Физическая нагрузка	СТГ
	Кломифен	ЛГ, ФСГ
	Ограничение жидкости	Относительная плотность мочи
	Метапирон	АКТГ
Гипофиз	ТРГ	ТТГ, пролактин
	ЛГ-РГ	ЛГ, ФСГ
	КРГ	АКТГ
Щитовидная железа	ТТГ	T_3, T_4, захват радиоактивного йода щитовидной железой
	Пентагастрин	Кальцитонин
	Кальций	Кальцитонин
Паращитовидные железы	ПТГ	Экскреция с мочой фосфатов, цАМФ
	Этилендиаминтетраацетат (ЭДТА)	Кальций
Надпочечники	Синактен	17-ОКС, кортизол
	Метапирон	Кортизол
	Ортостаз	Ренин, альдостерон
Эндокринная часть поджелудочной железы	Глюкоза	Глюкоза, инсулин
Половые железы	Хорионический гонадотропин	Тестостерон и его предшественники

граничения первичной и вторичной (гипофизарной) эндокринной гиперфункции. Данные тесты основаны на том, что патологическая гиперсекреция гормонов осуществляется с нарушением механизмов обратной связи, т. е. в условиях относительной или абсолютной автономии.

Пробы с подавлением заключаются в оценке гормонального ответа исследуемой железы на введение регулятора, действующего по механизму обратной связи (изменение секреции кортизола и экскреции его метаболитов после назначения экзогенных глюкокортикоидов, исследование уровня глюкозы и инсулина на фоне голодания и др.). Супрессивные тесты, наиболее часто используемые при диагностике эндокринных заболеваний, представлены в табл. 2.2.

Следует отметить, что точность и специфичность функциональных проб в эндокринологии ограничены, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Прежде всего это связано со значительной вариабельностью гормонального ответа у здоровых людей и нередким совпадением результатов проб в норме и при патологии. Например, проба с ЛГ-РГ у лиц со вторичным гипогонадизмом не позволяет надежно разграничить гипофизарный и гипоталамический уровень нарушений из-за сходства результатов теста в обоих случаях, а также не всегда способствует уточнению формы задержки пубертата у мальчиков (Жуковский М. А. [и др.], 1989).

Таблица 2.2

Супрессивные тесты, используемые при диагностике эндокринных заболеваний

Эндокринная железа, система	Супрессивный фактор	Показатель, используемый для оценки
Гипоталамус—гипофиз	Глюкоза	СТГ
	Дексаметазон	АКТГ, кортизол
Щитовидная железа	Тироксин	Захват радиойода щитовидной железой
Надпочечники	Дексаметазон	Экскреция 17-ОКС, кортизол
	Клонидин	Норадреналин
	Солевой раствор	Ренин и альдостерон
Эндокринная часть поджелудочной железы	Голодание	Глюкоза и инсулин

Кроме того, на реактивность эндокринных желез оказывает существенное влияние возраст обследуемых, сопутствующие эндокринные, соматические и психические заболевания, а также прием различных лекарственных препаратов.

В редких случаях атипичные результаты при проведении функциональных тестов могут быть обусловлены индивидуальными особенностями течения заболевания. Так, описаны случаи болезни Иценко — Кушинга с периодической гиперсекрецией кортизола, что искажало результаты пробы с дексаметазоном, а также случаи, когда проба с голоданием у больных с инсулиномой в течение 72 ч была отрицательной, в то время как патологическая секреция инсулина была подтверждена проведением стимулирующей пробы с глюкозой.

Экскреция гормона и его метаболитов с мочой отражает уровень гормона в крови и скорость его секреции. Преимуществом данного метода является возможность оценки средней концентрации гормона в плазме за определенный временной промежуток (период сбора мочи). Например, исследование экскреции 17-ОКС с суточной мочой дает более точные представления о глюкокортикоидной функции коры надпочечников, чем однократное определение уровня кортизола в крови. Вместе с тем данный подход имеет ряд ограничений.

1. Неправильно собранная моча существенно искажает результаты исследования, поэтому следует всегда подробно объяснять пациенту правила сбора мочи перед проведением анализа. Для более точной оценки адекватности исследования необходимо определять экскрецию креатинина с суточной мочой (у лиц с нормальной функцией почек). Мужчины в сутки экскретируют с мочой $1{,}8 \pm 0{,}36$ г, а женщины — $1{,}0 \pm 0{,}2$ г креатинина.

2. Измененная экскреция некоторых гормональных метаболитов не всегда отражает соответствующие колебания плазменной концентрации гормона, а может быть связана с другими причинами (приемом медикаментов, изменением скорости метаболического клиренса и т. д.). Например, возрастание содержания в моче 17-ОКС при тиреотоксикозе связано не с повышением уровня кортизола в крови, а с ускорением периферического метаболизма этого гормона.

3. Данный метод не применяется для оценки секреции тех гормонов, которые преимущественно экскретируются с желчью (например, тироксин, трийодтиронин), а также некоторых пептидных гормонов, пути метаболизма которых до их попадания в мочу у разных людей могут варьировать (гонадотропины).

4. Гормоны, образующиеся в разных железах, могут экскретироваться в виде общих метаболитов. Так, 17-кетостероиды мочи образуются из андрогенов надпочечникового (преимущественно) и тестикулярного происхождения. Поэтому определение этого показателя малоинформативно для оценки андрогенной функции мужских половых желез.

5. Скорость экскреции гормонов и их метаболитов существенно зависит от величины клубочковой фильтрации, поэтому для получения более точных результатов необходимо учитывать клиренс эндогенного креатинина (кроме случаев, когда метаболиты или коньюгаты гормонов образуются непосредственно в почках).

Прямое определение скорости секреции гормона является наиболее точным способом оценки функционального состояния соответствующей эндокринной железы. Методика данного исследования заключается во введении меченного радиоизотопом гормона в кровь и учете разведения, которому подвергается последний после смешивания с эндогенно секретируемым аналогом за определенное время. Для этого из плазмы выделяется гормон, а из мочи — его специфический метаболит, которые очищают до радиохимической гомогенности, исследуют, а полученные результаты используют для расчета количества гормона, секретированного за время исследования.

Для оценки общей скорости продукции гормонов, которые образуются в основном в периферических тканях (дигидротестостерон у мужчин, трийодтиронин), измеряется скорость превращения введенного внутривенно меченого гормонального предшественника (тестостерон или тироксин соответственно). Определить скорость продукции гормона можно также расчетным методом, используя показатели средней концентрации гормона в плазме крови и скорости его клиренса. Следует подчеркнуть, что данные исследования из-за их трудоемкости и высокой стоимости в повседневной клинической практике применяются редко и используются преимущественно в научных целях.

Гормональные рецепторы определяют в биоптатах тканей-мишеней или выделенной их них культуре фибробластов. Исследование особенно важно для диагностики состояний резистентности к действию гормонов (псевдогермафродитизм вследствие резистентности к андрогенам, рахит витамин D-резистентный и др.). В некоторых случаях не менее важно для уточнения причин эндокринной дисфункции определять антитела к гормонам (например, гипотиреоз, обусловленный образованием антител к тиреоидным гормонам) или железам (аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы, тестикул и др.).

Исследование биологического эффекта гормонов на ткани-мишени теоретически является оптимальным тестом функциональной диагностики. Так, выявленная у обследуемого способность максимально концентрировать мочу при пробе с сухоядением доказывает не только интактную функцию гипоталамуса и задней доли гипофиза по выработке и секреции в кровь вазопрессина, но и указывает на сохраненную чувствительность специфических рецепторов к данному гормону и отсутствие нарушений его пострецепторных эффектов, т. е. характеризует регуляторную систему в целом. Однако на практике клиническая значимость оценки тканевых эффектов невысока из-за низкой специфичности исследования (например, снижение способности к концентрации мочи может наблюдаться при различных заболеваниях почек и искажать результаты исследования).

2.2. ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Топическая диагностика (от греч. *topikos* — местный) заключается в определении местонахождения патологического субстрата заболевания. Данный вид диагностики наиболее широко используется при обследовании больных неврологического профиля. Применительно к эндокринным заболеваниям этот термин обозначает поиск и локализацию патологического очага гиперсекреции гормонов или гормоноподобных веществ.

Патологическим субстратом повышенной продукции гормонов могут быть доброкачественное новообразование (аденома надпочечников, паращитовидных желез, гипофиза, инсулиномы и т. д.), злокачественная опухоль (карцинома надпочечников, яичников и др.), очаговая или диффузная гиперплазия ткани (надпочечники, щитовидная железа и др.) эндокринных желез, а также различные злокачественные опухоли других органов и тканей (карцинома легкого, кишечника, поджелудочной железы и др.).

Трудности локализации гормонально-активных образований связаны со следующими факторами:

- малыми размерами некоторых гормонпродуцирующих опухолей (инсулиномы, гастриномы, альдостеромы);
- возможностью первично-множественного характера патологического процесса (например, синдром множественной эндокринной неоплазии, гиперпаратиреоз) или атипичного расположения опухолей гормональной природы (опухоли паращитовидных желез, феохромоцитома);
- возможностью секреции гормонов и гормоноподобных субстанций опухолями неэндокринной природы (секреция АКТГ мелкоклеточным раком бронха или кальцитонина опухолью молочной железы, гастриномой и т. д.);
- сходностью клинических проявлений при гиперфункции эндокринных желез опухолевой и безопухолевой формы (болезнь и синдром Иценко — Кушинга, альдостерома и идиопатический гиперальдостеронизм).

Предварительное определение уровня поражения эндокринной системы получают с помощью исследования фоновой секреции гормонов и проведения функциональных проб. На следующем этапе диагностического поиска используются различные методы медицинской визуализации: рентгенологический, в том числе компьютерная томография, ультразвуковой, радионуклидный методы и магнитно-резонансная томография.

Рентгенологические методы основаны на качественном и/или количественном анализе пучка рентгеновского излучения, прошедшего через тело пациента, ткани которого из-за различий в плотности, толщине и химическом составе в разной степени поглощают рентгеновские лучи. Из многочисленных методов рентгенологического исследования для визуализации эндокринных желез используются обычная (конвенциональная) рентгенография и дигитальные (цифровые) методы, наиболее важным из которых является компьютерная томография.

Рентгенография является традиционным и одним из самых доступных методов рентгенологического исследования, при котором изображение объекта получают на фотографической пленке путем ее прямого экспонирования пучком излучения. Изображение при рентгенографии является аналоговым, т. е. созда-

ется непосредственно в среде-детекторе (пленке) без каких-либо промежуточных этапов.

Рентгенограмма представляет собой суммационное или плоскостное изображение, так как каждой точке на снимке соответствует множество точек объекта, которые проецируются друг на друга. Полученное при рентгенографии изображение на пленке является негативным из-за того, что более плотные участки (сильнее поглощающие излучение) выглядят светлыми, а менее плотные, — напротив, темными. Снимок, на котором изображена часть тела (череп, таз и др.), называют обзорным. Рентгенограмму, на которой получают интересующее изображение части органа (области) в оптимальной проекции, называют прицельной. Кроме того, снимки могут быть одиночными или серийными. Так как при рентгенографии изображение многих элементов объекта теряется из-за наложения одних деталей на другие, исследование должно проводиться как минимум в двух проекциях — прямой и боковой.

Преимущества рентгенографии заключаются в доступности, простоте, невысокой стоимости в сочетании с высоким пространственным разрешением при визуализации объектов со значительными различиями по плотности (кость/обызвествление, мягкая ткань/жидкость, жировая ткань и газ).

К основным недостаткам рентгенографического метода относят низкую чувствительность, связанную с плохим разрешением по контрастности при визуализации объектов с небольшими различиями по плотности и проекционным характером изображения, а также лучевую нагрузку на пациента.

Рентгенографический метод в эндокринологии наиболее широко используется с целью диагностики опухолей и заболеваний гипоталамо-гипофизарной области. Вместе с тем в связи с появлением и внедрением в клиническую практику более точных и чувствительных методов КТ и МРТ рентгенография черепа и турецкого седла в последние годы стала применяться реже. По этой же причине, а также в связи с широким распространением метода УЗИ традиционная рентгенография в настоящее время практически не используется для выявления заболеваний других эндокринных органов (надпочечников, половых желез, паращитовидных желез).

Одной из частных методик рентгенографического метода является ангиография — исследование кровеносных и других сосудов с применением контрастных веществ. В зависимости от того, какую часть сосудистой системы исследуют, различают артериографию, венографию (флебографию) и лимфографию.

Ангиографию используют лишь в том случае, когда неинвазивные методы малоинформативны для распознавания патологического процесса, а также как необходимый этап перед проведением эндоваскулярных рентгенохирургических операций.

Преимуществом ангиографии является высокая чувствительность в распознавании воспалительных, дистрофических и опухолевых поражений, вызывающих нарушение функции и морфологии сосудов.

К недостаткам ангиографии следует отнести сложность, инвазивность и необходимость применения рентгеноконтрастных средств, а также достаточно высокую лучевую нагрузку на пациента.

Развитие цифровых технологий рентгенологических исследований способствовало разработке новой методики исследования сосудов — дигитальной субтракционной ангиографии (ДСА). В основе ДСА лежит принцип компьютерного

вычитания (субтракции) изображений сосудов до и после введения в них рентгеноконтрастного вещества. Результатом такого вычитания является значительное улучшение качества ангиограмм из-за ослабления изображений неоднородного или плотного сосудистого фона и окружающих тканей. Так как потребность в рентгенконтрастном веществе при ДСА существенно меньше, большим преимуществом данной методики является возможность визуализировать сосуды после внутривенного введения контрастного вещества, не прибегая к их катетеризации.

В эндокринологии ДСА нашла применение при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, гормонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы, мужских и женских половых желез.

Компьютерная томография (КТ), предложенная в начале 1970-х гг. Г. Хаунсфилдом и А. Кормаком, открыла качественно новый этап в развитии радиологии, значительно увеличив возможности медицинской визуализации. Первые компьютерные томографы были спроектированы для обследования головы, но в последующем появились сканеры для изучения любой части человеческого тела. Технологические достижения в области разработки оборудования и программного обеспечения КТ в последние годы огромны и привели к значительному расширению сферы применения КТ и улучшению качества изображения. Несмотря на развитие других методов медицинской визуализации (УЗИ, МРТ и т. д.), компьютерная томография во многих случаях остается методом выбора при диагностике различных, в том числе и эндокринных, заболеваний.

Как и другие рентгенологические методы исследования, КТ основана на том, что различные ткани ослабляют рентгеновские лучи в разной степени. Как указывалось выше, основным недостатком традиционной рентгенографии является плохое разрешение по контрастности, одна из причин которого — наложение друг на друга различных по плотности структур из-за проекционного характера изображения. При КТ рентгеновскими лучами экспонируются только тонкие срезы ткани, в связи с чем отсутствуют наложение и размывание структур, расположенных вне выбранного среза. В большинстве современных томографов используются специальные системы трубка—детектор (рис. 2.3). Трубка испускает тонкий коллимированный, веерообразный пучок рентгеновских лучей, проходящий перпендикулярно к длинной оси тела. Этот пучок может быть широким и охватывать весь диаметр тела. Толщина выбранного среза может быть различной, что достигается регулировкой коллимации с изменением толщины пучка от 1 до 10 мм.

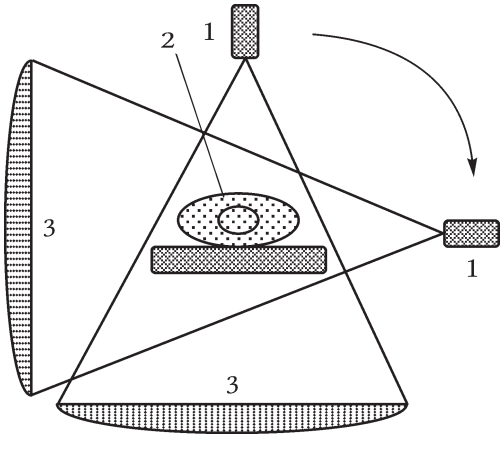


Рис. 2.3. Схематическое изображение системы трубка—детектор в компьютерном томографе:
1 — трубка; 2 — пациент; 3 — детектор

Фиксирование рентгеновского пучка после его прохождения сквозь ткани осуществляется не пленкой, а системой специальных детекторов (их число около 700). В качестве детекторов используются кристаллы неко-

торых химических соединений (например, йодида натрия) или полые камеры, наполненные сжатым ксеноном. Под влиянием фотонов рентгеновского излучения в детекторах генерируются электрические сигналы, сила которых зависит от интенсивности первичного луча, попавшего на детектор. Зная интенсивность входящего луча, можно рассчитать его ослабление по формуле:

$$I = I_0 e^{-\mu d},$$

где I — интенсивность излучения на выходе из ткани; I_0 — интенсивность входящего в ткани излучения; e — основание натуральных логарифмов ($\cong 2{,}7183...$); μ — коэффициент полного линейного ослабления для ткани; d — толщина ткани.

КТ-исследование начинается с получения проекционного изображения исследуемой области, предназначенного для выбора места расположения томографических срезов, что достигается перемещением стола с находящимся на нем пациентом без вращения трубки и детекторов.

Исследуемый срез ткани можно представить как набор равных по объему элементов, так называемых вокселов. Для расчета поглощения рентгеновских лучей каждым вокселом измеряется регистрируемое каждым детектором ослабление сигнала в нескольких проекциях. С этой целью в процессе экспозиции происходит одновременное вращение рентгеновской трубки и массива детекторов вокруг пациента (см. рис. 2.3). На полученной КТ-томограмме каждый воксел представляется плоскостным элементом — *пикселом*. Результирующее двухмерное изображение выводится на монитор, где каждый пиксел имеет определенный оттенок серой шкалы в зависимости от степени ослабления в соответствующем вокселе (при большем ослаблении пикселы имеют более светлую окраску, и наоборот, слабопоглащающие вокселы выглядят более темными).

Ослаблению присваивается числовое значение, которое называется числом ослабления, или КТ-числом. Единицу измерения КТ-ослабления называют единицей Хаунсфилда (HU). В современных компьютерных томографах используется условная линейная шкала с диапазоном от –1000 до +3000 (рис. 2.4).

Величины ослабления для костных структур располагаются в диапазоне от 800 (нормальная кортикальная кость) до 3000 HU (пирамида височной кости). Их значения для большинства паренхиматозных тканей составляют 40—80 HU, а для жировых тканей — примерно 100 HU. Вместе с тем давать диагностическую оценку полученным значениям плотности в условных единицах необходимо с осторожностью, учитывая влияние на эти показатели различных артефактов и технических погрешностей исследования.

Хотя компьютерные томограммы имеют значительное разрешение по контрастности, их пространственное разрешение ниже, чем у традиционных рентгенограмм. Пространственное разрешение при КТ зависит от величины воксела,



Рис. 2.4. Условная линейная шкала единиц Хаунсфилда, используемая в современных компьютерных томографах

т. е. размера пиксела и толщины среза. Чем меньше эти показатели, тем выше пространственное разрешение. При выборе толщины среза следует учитывать, что тонкие срезы, хотя и имеют преимущество по пространственному разрешению, требуют более интенсивного рентгеновского облучения для сохранения качества изображения, делают необходимым применение большого числа срезов, что увеличивает продолжительность исследования и лучевую нагрузку на пациента. Обычная толщина КТ-срезов составляет 5—10 мм, в редких случаях используются срезы в 1 мм.

Так как чувствительность КТ при определении различий между тканями по их способности к ослаблению рентгеновского луча в клинической практике зачастую оказывается недостаточной, при проведении большинства КТ-исследований необходимо контрастирование.

При КТ используются те же внутривенные контрастные вещества, что и при других рентгенологических исследованиях (ангиографии, урографии), представляющие собой диссоциируемые (ионные) или недиссоциируемые (неионные) органические соединения йода. Атомы йода обладают более высоким атомным числом по сравнению с атомами мягких тканей (водорода, углерода, азота, кислорода), поэтому в составе контрастных средств ослабляют рентгеновские лучи в 50—1000 раз сильнее, чем мягкие ткани человека. После быстрого внутривенного болюсного введения контрастное средство смешивается с кровью, а затем диффундирует через стенку капилляра в межклеточное пространство, так как обладает малой связывающей способностью с белками плазмы и плохо проникает в клетки. Изменение васкуляризации опухоли или воспалительно измененной ткани приводит к повышенному или, напротив, пониженному накоплению в ней контраста и соответственно повышает или понижает их контрастность по сравнению с окружающими здоровыми тканями.

Преимущества метода КТ заключаются в высокой информативности (примерно на три порядка большей по сравнению с традиционной рентгенографией) и точности исследования (способность дифференцирования тканей, отличающихся друг от друга по плотности всего на 0,5 %), что связано со значительной разрешающей способностью метода по контрастности и с получением тонких срезов в поперечной плоскости. К очевидным достоинствам метода относится также возможность быстрого исследования больших анатомических областей.

К относительным недостаткам метода КТ относятся возможность получения изображений лишь в поперечной плоскости, лучевая нагрузка на пациента, а также необходимость использования в большинстве случаев дополнительного контрастирования.

Метод КТ нашел широкое применение и при диагностике различных эндокринных заболеваний. Он является методом выбора при локализации опухолей гипоталамо-гипофизарной области, часто используется при диагностике новообразований надпочечников и островковоклеточных опухолей поджелудочной железы, а также для выявления эктопически расположенных аденом паращитовидных желез, для выявления (в неясных случаях) новообразований мужских и женских половых желез и оценки распространенности опухолевого процесса в случае его злокачественности. Сравнительно редко метод КТ используется для диагностики заболеваний щитовидной железы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в радиологии используется для решения двух основных задач: создания секционных изображений и измерения скорости кровотока.

К ультразвуковому диапазону относятся звуковые волны с частотой выше 20 000 Гц (т. е. превышающие порог слышимости человеческого уха). В практике наиболее часто используются частоты в диапазоне 2—10 МГц.

Методику визуализации с помощью ультразвука называют *ультрасонографией*, а измерение скорости потока крови — *допплерографией, допплеровской сонографией*, или *допплеровской флуометрией.*

Метод основан на пропускании через человеческое тело узконаправленного ультразвукового пучка, который, отражаясь от различных тканей, возвращается в виде эха, регистрируется и создает основу для формирования секционного изображения. Ультразвук генерируется датчиком, который помещается на кожу обследуемого над изучаемой анатомической областью. В датчике находится один или несколько пьезоэлектрических кристаллов, обладающих двумя свойствами: с одной стороны, кристалл при подаче на него электрического потенциала механически деформируется, а с другой — механическая деформация кристалла генерирует электрический потенциал. Частота генерируемого ультразвука определяется резонансной частотой кристалла, которая, в свою очередь, зависит от толщины последнего (чем тоньше кристалл, тем выше частота). Отраженный от тканей ультразвуковой сигнал возвращается назад к датчику, генерирует механические колебания кристалла и соответствующей частоты электрические сигналы, которые записываются. Ультразвук, генерируемый датчиком, пульсирует. Так, импульс продолжительностью 1 мкс передается 1000 раз в секунду; 99,9 % времени датчик работает как приемник, ожидая возвращения эхосигнала.

При прохождении через ткани часть УЗ-сигнала поглощается в виде тепла, другая часть рассеивается, а остальная — возвращается назад к датчику в виде эха. Степень прохождения ультразвука через ткани зависит от массы составляющих ее частиц, что позволяет определять плотность ткани. Скорость прохождения ультразвука через ткань в основном зависит от эластичности последней. Плотность и эластичность ткани определяют ее акустическое сопротивление, или импеданс.

При большом изменении акустического сопротивления возрастает отражение ультразвука. Из-за значительных различий в акустическом сопротивлении УЗ-сигнал почти полностью отражается на границе мягкая ткань — газ, мягкая ткань — костная ткань. В связи с этим ультрасонография неинформативна при исследовании полых органов, легких, костных структур. По этой же причине для улучшения качества сигнала при УЗИ необходимо использовать специальный гель в качестве прослойки между датчиком и кожей пациента.

Эхосигнал, возвращаясь в датчик, приводит к образованию электрических импульсов, которые регистрируются, преобразуются и представляются в виде изображения на мониторе. Существуют три режима изображения: A, M и B. При режиме A (амплитудный) эхосигналы изображаются в виде вертикальных пиков на горизонтальной линии, отображающей глубину (или реальное время). При этом сила отражения сигнала определяет амплитуду каждого пика. Режим A дает только одномерное изображение изменения акустического сопротивления вдоль линии прохождения луча и практически не используется в диагностике.

При M-изображении ось глубины расположена вертикально и эхосигналы показываются не в виде отклонения от оси, а как набор точек различной яркости, определяемой силой отраженного сигнала, которые перемещаются по мони-

тору слева направо, создавая кривые, отражающие изменения положения лоцируемых структур во времени. После достижения изображения правого края монитора кривые обновляются. Режим М наиболее широко используется в кардиологии при визуализации сердца.

При топической диагностике эндокринных новообразований используется в основном режим В (*brightness* — яркость), при котором эхосигналы отображаются на экране в виде множества точек, яркость которых зависит от силы отраженного сигнала. В-режим дает двухмерное секционное анатомическое изображение.

В настоящее время аппараты ультразвуковой диагностики работают в реальном масштабе времени. При этом датчики содержат множество небольших, прилегающих вплотную друг к другу кристаллов. Направленный датчиком луч пропускается сквозь пациента линейно или в виде сектора, а отраженное эхо записывается от каждой линии сканирования луча, которая соответствует положению одного кристаллического элемента. Суммарное от всех линий сканирования эхо создает на экране динамичное изображение в виде прямоугольника или сектора.

В современных ультразвуковых аппаратах применяются цифровые технологии. Генерируемые в датчике аналоговые электрические сигналы оцифровываются и создают цифровую матрицу изображения, отражающую силу каждого сигнала. Окончательное изображение представляется на мониторе в режиме серой шкалы (каждый пиксел экрана окрашивается различными оттенками серого цвета, которые соответствуют числам цифровой матрицы). В любой момент исследования изображение на экране может быть зафиксировано и скопировано на пленке, поляроидной фотографии или термобумаге. Существенно расширило диагностические возможности метода использование эндоскопических и полостных датчиков.

Измерение скорости кровотока с помощью ультразвука основано на допплеровском эффекте, согласно которому частота звуковых волн, издаваемых движущимся объектом, изменяется при ее восприятии неподвижным приемником. Принцип допплерографии заключается в том, что при пересечении направленным ультразвуковым лучом кровеносного сосуда или сердечной камеры небольшая часть сигнала отражается от движущихся эритроцитов. Частота волн этого сигнала будет выше, чем частота испускаемой ультразвуковой волны. Разница между частотой генерируемого и отраженного сигнала прямо пропорциональна скорости кровотока и называется допплеровским частотным сдвигом, или допплеровской частотой.

При допплерографии частотный сдвиг непрерывно измеряется прибором и автоматически преобразуется в относительную скорость кровотока. Если известен угол между лучом и направлением тока крови (допплеровский угол), можно вычислить истинную скорость кровотока. Частотный сдвиг лежит в пределах частот, различимых человеческим ухом, поэтому допплеровская аппаратура снабжена динамиками, позволяющими специалисту слышать «звук кровотока», что помогает ему обнаружить сосуд и полуколичественно охарактеризовать в нем скорость движения крови. Однако для более точной оценки скорость кровотока визуализируется на экране монитора в виде графиков или в форме волн, где по оси абсцисс отложено время, а по оси ординат — скорость.

Современные аппараты ультразвуковой диагностики представляют собой дуплексные сканеры, объединяющие ультрасонографию в режиме реального времени и допплерографию. При двойном сканировании направление допплe-

ровского луча накладывается на изображение в В-режиме, что позволяет с помощью электронных маркеров определять в выбранном объеме (контрольный объем) истинную скорость кровотока, а при исследовании сосуда в поперечном сечении — рассчитывать объемные показатели потока крови (например, в мл/с).

В последние годы достаточно широкое распространение получила цветная визуализация кровотока, при которой на изображение в В-режиме накладываются цвета, характеризующие движение крови. Неподвижные ткани изображаются оттенками серой шкалы, а сосуды — голубым, красным, желтым или зеленым цветом в зависимости от скорости и направления потока. Цветная визуализация кровотока позволяет лучше выявлять различные сосуды и потоки крови, но менее точно характеризует кровоток количественно по сравнению с обычной допплерографией, поэтому для получения наилучших результатов данные методы необходимо комбинировать.

Наибольшее применение в клинической медицине допплерография нашла при исследовании патологии со стороны сердца и сосудов. Вместе с тем данный метод нередко используется для топической диагностики гормонально-активных опухолей, основанной на их повышенной васкуляризации.

К преимуществам ультразвуковой диагностики относятся высокие точность и информативность, возможность проведения эндоскопических и интраоперационных исследований, определение скорости кровотока в сосудах при сравнительной доступности и невысокой стоимости исследования, а также безопасность для пациента. Ультразвуковое исследование используется для выполнения прицельной биопсии опухолей различной локализации.

Вместе с тем метод не лишен и определенных недостатков, среди которых отмечают значительную зависимость точности диагностики от опыта специалиста, проводящего исследование, а также от анатомических особенностей изучаемой области и строения окружающих тканей. Кроме того, метод недостаточно специфичен при диагностике новообразований и во многих случаях не позволяет надежно установить характер новообразования (аденома, рак).

Ультразвуковой метод нашел широкое применение в эндокринологии и является методом выбора для локализации опухолей щитовидной и паращитовидных желез, мужских и женских половых желез. Более сложными для визуализации с помощью УЗИ являются новообразования надпочечников и островковых клеток поджелудочной железы.

В отличие от рентгенологических методов визуализации, когда получение изображения основано на фиксировании излучения, пропущенного через тело больного, радионуклидная диагностика определяется регистрацией излучения, испускаемого находящимися внутри пациента радиоизотопами.

Наиболее распространенной методикой радионуклидного исследования является радиоизотопное сканирование, которое заключается в детекции с помощью гамма-камеры излучения над исследуемой анатомической областью или телом пациента после внутривенного (в редких случаях после ингаляции) введения ему радиофармацевтических препаратов (РФП). В состав РФП входит радионуклид — нестабильный атом, спонтанно распадающийся с выделением энергии, и молекула-носитель, которая определяет распространение препарата в теле пациента.

С целью визуализации используются радионуклиды, испускающие гамма-фотоны, так как α- и β-частицы обладают низкой способностью к прохождению через ткани. Энергия фотонов радиофармпрепарата должна быть около 150 кэВ, что, с одной стороны, обеспечивает хорошую проникающую способность, а с другой — полное поглощение фотонов детекторами.

Молекула-носитель, используемая для визуализации эндокринных органов, обычно представляет собой вещество, которое является частью метаболической цепочки или имеет сродство к специфическим рецепторам желез внутренней секреции. Так, использование в качестве молекулы-носителя производных холестерола (например, 6-йодометил-19 норхолестерола), которые включаются в синтез стероидов, позволяет визуализировать корковое вещество надпочечников, а введение больному меченного радионуклидом аналога соматостатина (пентетреотида, октреотида) служит надежным методом визуализации большого числа эндокринных опухолей, имеющих соматостатиновые рецепторы.

Идеальный радиофармпрепарат должен характеризоваться не только преимущественным распространением в пределах обследуемого органа, но и иметь период полураспада, равный примерно 1/3 продолжительности радиоизотопного сканирования. Последний фактор позволяет ограничить лучевую нагрузку на пациента временны́ми рамками проводимого исследования. К способам, уменьшающим лучевую нагрузку на пациента при применении сцинтиграфии, относятся: прием раствора Люголя с целью блокады щитовидной железы перед введением радиоизотопов йода при исследовании надпочечников, а также использование слабительных средств после окончания процедуры (в случае введения изотопов, выводящихся через желудочно-кишечный тракт).

Детектор, используемый при радионуклидных исследованиях, называется гамма-камерой, или сцинтилляционной камерой. Основным ее компонентом является сцинтилляционный кристалл диаметром около 60 см, который наиболее часто выполняется из йодида калия. Перед кристаллом (ближе к телу пациента) располагается свинцовое защитное устройство — коллиматор, в котором имеются отверстия, определяющие проекцию испускаемого излучения на кристалл (рис. 2.5).

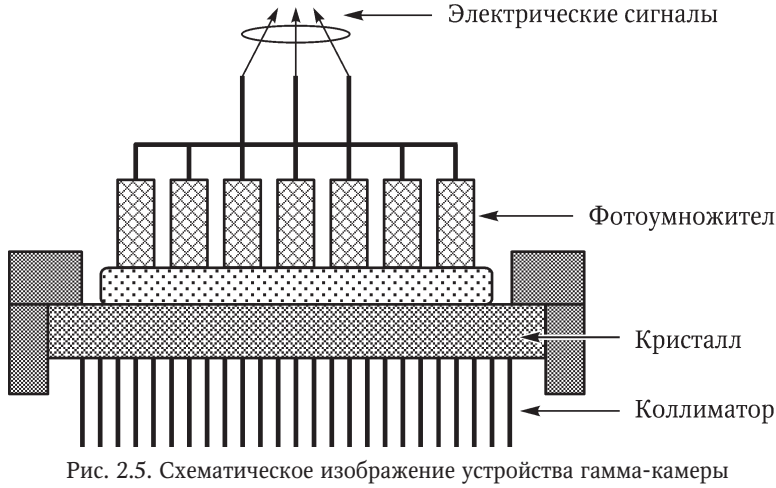


Рис. 2.5. Схематическое изображение устройства гамма-камеры

Поглощение кристаллом гамма-фотонов сопровождается испусканием света, который передается к фотоумножителям и преобразовывается в электрические сигналы. Амплитуда этих сигналов пропорциональна количеству полученного света. Свет от каждого инсциллятора распространяется по всем фотоумножителям, но максимально интенсивен в том из них, который расположен непосредственно над сцинтиллятором. Одновременный анализ сигналов от всех фотоумножителей позволяет установить интенсивность и расположение каждой сцинтилляции и служит основой для реконструкции двухмерного изображения распространения радиофармпрепарата в тканях. Данное изображение может быть представлено на катодно-лучевой трубке или фотографической пленке. Современные гамма-камеры могут оцифровывать выходные электрические сигналы и создавать цифровые изображения. Создание цифровых изображений необходимо для проведения динамических и томографических изображений.

Основным преимуществом радиоизотопного сканирования является возможность изучения не только анатомических, но и функциональных особенностей исследуемого органа; одновременная оценка больших анатомических областей и тела человека в целом.

К недостаткам метода относятся низкое пространственное разрешение и лучевая нагрузка на пациента, а также трудности и ограничения, обусловленные особенностями работы с источниками радиоактивного излучения (необходимость специальной лаборатории, вредное влияние ионизирующего излучения на медицинский персонал и т. д.).

Наиболее широко в эндокринологии радионуклидная диагностика используется для выявления новообразований щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, островковоклеточных опухолей поджелудочной железы.

Кроме традиционных радиоизотопного сканирования и сцинтиграфии в последние годы появились методики, использующие компьютерные технологии радионуклидной визуализации: 1) однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ); 2) позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

Однофотонная томография основана на вращении вокруг тела обследуемого, которому предварительно вводится радиофармацевтический препарат, обычной гамма-камеры с фиксированием распределения радиоактивности при различных углах наклона, что после компьютерной обработки результатов позволяет реконструировать секционное изображение исследуемой области. Данный метод используется в основном у кардиологических и неврологических больных и пока не нашел применения в эндокринологии.

Позитронная эмиссионная томография является более сложным методом, основанным на детекции испускаемых радионуклидами, введенными пациенту, позитронов. Позитроны и электроны имеют одинаковую массу, но различные заряды. По этой причине испускаемый радионуклидом позитрон сразу же реагирует с ближайшим электроном. Происходящая при этом реакция (аннигиляция) сопровождается возникновением двух гамма-фотонов по 511 кэВ, которые распространяются в двух диаметрально противоположных направлениях. Учитывая большую энергию фотонов, для их регистрации используется не обычная гамма-камера, а специальные детекторы, расположенные коллинеарно.

Данный метод позволяет провести количественную оценку концентрации радионуклидов, в связи с чем его главным преимуществом является возможность изучения метаболических процессов в норме и при патологии. Основными пози-

трон-эмитирующими элементами, активно участвующими в метаболизме различных тканей, являются изотопы ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O. При необходимости позитронно-эмитирующими изотопами (ПЭИ) можно пометить другие важные метаболиты.

Основным недостатком ПЭТ является его высокая стоимость, обусловленная использованием для производства изотопов дорогих циклотронов, а также необходимость их размещения вблизи от лаборатории, что связано с их быстрым распадом (периоды полураспада ^{15}O и ^{18}F составляют соответственно 2 и 110 мин). Эти факторы частично объясняют сравнительно редкое использование ПЭТ для клинических целей.

Значение метода ПЭТ для диагностики эндокринных заболеваний продолжает изучаться. В настоящее время показана диагностическая значимость ПЭТ лишь при локализации опухолей гипофиза и островковоклеточных новообразований поджелудочной железы.

Магнитно-резонансная томография является одним из самых молодых и быстро развивающихся методов медицинской визуализации. С помощью этого метода можно создать изображение среза любой части тела человека в любой проекции.

Метод теоретически сложен для понимания и в упрощенном виде может быть представлен следующим образом. Ядра атомов водорода (в дальнейшем — протоны) представляют собой по сути маленьких размеров диполи, которые при помещении внутрь сильного магнитного поля МР-томографа разворачиваются в направлении внешнего поля. Кроме того, магнитные моменты большей части протонов (параллельные протоны) начинают вращаться (прецессировать) вокруг оси внешнего магнитного поля. Частота этого вращения пропорциональна силе внешнего магнитного поля и называется резонансной частотой, или частотой Лармора. Магнитные моменты оставшихся протонов поворачиваются в другую сторону (антипараллельные протоны). В результате в тканях пациента создается суммарный магнитный момент, который ориентирован параллельно внешнему магнитному полю, величина которого определяется избытком параллельных протонов, а также количеством протонов в единице объема ткани, т. е. плотностью протонов. Магнитный момент огромного числа протонов (примерно 10^{22} в 1 мл воды) достаточен для индукции электрического тока в принимающей катушке, расположенной вне пациента, однако необходимым условием такой индукции является изменение силы магнитного поля.

При воздействии на вращающиеся протоны радиоволн с частотой, равной резонансной частоте прецессии протонов, изменяются оси вращения магнитных моментов протонов. Это изменение получило название резонансного эффекта, а само явление — магнитного резонанса. Изменение вследствие этого суммарного магнитного момента индуцирует в катушке электрический ток, называемый МР-сигналом. Для реконструкции изображений МР-срезов необходимо несколько таких сигналов.

Контраст на МР-изображениях может определяться плотностью протонов и некоторыми другими факторами, из которых наиболее важными являются T1 и T2. После прекращения действия радиоимпульса протоны подвергаются двум различным процессам релаксации. T2-релаксация — это процесс постепенного ослабления суммарного магнитного вектора в плоскости, вращаясь в которой он индуцировал электрический ток, а T2 — время, в течение которого магнитный

вектор теряет 63 % от своего первоначального максимального значения. Т1-релаксация — это процесс постепенного восстановления суммарного магнитного вектора в плоскости, в которой он вращался до воздействия на него радиоимпульса, а Т1 — время, в течение которого магнитный вектор восстановится до 63 % от своего первоначального максимального значения. Величина Т2 сильно зависит от физических и химических свойств ткани. Для жидкостей и богатых жидкостями тканей величина Т2 выше, чем для твердых тканей и веществ. Значения Т1 различных тканей сильно варьируют и зависят от размера и подвижности молекул. Время Т1, как правило, минимально для тканей с молекулами средних размеров и подвижности (жировая ткань), тогда как для меньших, подвижных молекул (как в жидкости) и больших, но менее подвижных молекул (как в твердых телах) характерно значение Т1.

Оператор МР-системы, регулируя промежуток времени между подачей радиоимпульсов, самостоятельно выбирает, чем будет определяться контрастность изображения. МР-изображения, у которых контрастность определяется в большей степени различиями Т1 называют Т1-взвешенными изображениями. Аналогично существуют изображения, взвешенные по протонной плотности, и Т2-взвешенные изображения.

Учитывая, что контрастность МР-изображения зависит как от свойств тканей, так и от выбранной оператором частоты подачи радиоимпульса, МР-томография имеет гораздо большие возможности для изменения контраста при визуализации, чем УЗИ и КТ.

Магнитный томограф состоит из сильного магнита, радиопередатчика, приемной радиочастотной катушки и компьютера. Внутренняя часть магнита выполнена в форме туннеля, достаточного для размещения в нем взрослого человека. Первым шагом создания МР-изображения является выбор среза, для чего создается градиент магнитного поля через визуализируемую анатомическую область. Так как резонансная частота протонов пропорциональна силе магнитного поля, определяется частота радиоимпульсов, которыми следует воздействовать, чтобы получить магнитный резонанс из выбранного тонкого среза тканей.

Следующим этапом исследования является передача радиоимпульсов в установленном узком диапазоне частот и запись МР-сигналов от заданного слоя тканей. Получаемый МР-сигнал является комбинированным, поэтому компьютер кодирует по фазе и частоте МР-сигнала каждый отдельный элемент объема анатомического среза — воксел. Для получения окончательного изображения необходима сложная математическая обработка комбинированного сигнала с использованием двухмерного преобразования Фурье, что требует некоторого времени.

В большинстве случаев МРТ не требует контрастирования. Вместе с тем в последние годы было предложено большое количество контрастных веществ для МРТ, позволивших существенно увеличить информативность исследования при некоторых заболеваниях. Особенностью этих веществ является то, что все они обладают магнитными свойствами и изменяют интенсивность изображения тканей, в которых находятся. Наиболее часто в контрастных препаратах этой группы используется парамагнитный ион металла гадолиния (Gd^{3+}), связанный с молекулой-носителем.

В настоящее время не установлены вредные эффекты магнитных полей, используемых при МРТ. Проведение МРТ представляет опасность для пациентов,

имеющих в теле различные ферромагнитные (металлические) объекты. Наличие у больного ферромагнитных клипсов на сосудах и внутриглазных инородных предметов, обладающих ферромагнитными свойствами, является абсолютным противопоказанием для проведения исследования из-за возможности тяжелого кровотечения, связанного с движением указанных объектов. Проведение МРТ также абсолютно противопоказано для больных с установленными кардиостимуляторами, так как сильное магнитное поле может нарушить их работу, а также индуцировать электрические токи на электродах с возможным нагревом эндокарда.

Некоторые авторы считают абсолютным противопоказанием для проведения исследования первые три месяца беременности из-за риска нагрева плода, так как в этот временной период плод окружен относительно большим объемом амниотической жидкости в условиях ограниченной возможности отвода избытка тепла.

Таким образом, к преимуществам МР-томографии относится высокая разрешающая способность, а также тот факт, что на качество МР-изображения (в отличие от УЗИ) не оказывают влияние содержание воздуха в полых органах и костная ткань.

Если учитываются противопоказания к исследованию, метод безопасен для больного, так как МР-визуализация не связана с применением ионизирующего излучения. Последний фактор определяет предпочтительность применения метода (по сравнению с КТ) при диагностике заболеваний мужских и женских половых желез. К недостаткам метода относят его сравнительно высокую стоимость и техническую сложность, определяющую длительность исследования.

Наибольшее применение в эндокринологии метод МРТ нашел при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников, гормонально-активных новообразований поджелудочной железы. Реже метод используется при заболеваниях половых желез, в основном из-за его высокой стоимости и достаточной информативности альтернативных визуализирующих методик.

При выборе методов топической диагностики и определении последовательности их применения должны учитываться:

— особенности обследуемого;
— особенности эндокринного заболевания;
— характеристика метода исследования;
— технические возможности лечебного учреждения и наличие в нем квалифицированных специалистов (радиологов, врачей-специалистов по ультразвуковой диагностике).

На порядок диагностического процесса, имеющего цель локализовать эндокринное заболевание, оказывают влияние возраст пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний, беременности, аллергический анамнез и т. д. Так, при обследовании детей и беременных женщин предпочтение отдается методам, безопасным для пациента (УЗИ, МР-томография при беременности более 3 мес.). Непереносимость препаратов йода ограничивает использование метода компьютерной томографии, требующего дополнительного контрастирования. Сопутствующее ожирение значительно снижает информативность УЗИ при обследовании органов брюшной полости.

Кроме того, учитываются ориентировочная локализация, характер патологического процесса (впервые выявленное заболевание или рецидив, опухоль или гиперплазия и т. д.) и его распространенность. Например, наличие злокачественного новообразования половых желез служит показанием для проведения КТ или МРТ брюшной полости с целью оценки распространенности процесса, тогда как при доброкачественном характере такой опухоли, как правило, ограничиваются проведением ультразвукового исследования. У лиц с рецидивирующим гиперпаратиреозом из-за большой частоты атипичного расположения паращитовидных желез методом выбора является сцинтиграфическое исследование.

Методы топической диагностики, наиболее часто используемые для визуализации различных эндокринных органов, представлены в табл. 2.3.

Важное значение придается таким факторам, как информативность, соотношение стоимости и эффективности метода визуализации, степень его неблагоприятного воздействия на пациента и инвазивность. При равных диагностических возможностях методов в первую очередь следует использовать более доступные, следуя правилу «от простого к сложному», и безопасные. Инвазивные методы применяют лишь при отсутствии положительных результатов от использования неинвазивных методов.

Во многих случаях использование того или иного метода исследования лимитируется оснащенностью лечебного учреждения. С целью повышения эффективности диагностики экспертами ВОЗ предложено три стандартных уровня диагностики.

Первый уровень — стандартная рентгенография, обычная томография и базовое ультразвуковое исследование с частотой локации 5 МГц и ниже. Данный уровень должен быть обеспечен в первичном звене здравоохранения: поликлинике, небольших городских и сельских больницах.

Второй уровень — специальные методы рентгенографии, включая компьютерную томографию; обычная и дигитальная ангиография; специальное ультра-

Таблица 2.3

Использование различных методов визуализации при эндокринных заболеваниях

Метод исследования	Гипофиз	Щитовидная железа	Паращитовидные железы	Надпочечники	Поджелудочная железа	Женские половые железы	Мужские половые железы
Рентгенография	+	–	–	–	–	±	±
УЗИ	–	++	+	+	+	++	++
КТ	++	±	+	++	++	±	±
МРТ	++	±	+	++	++	±	±
Сцинтиграфия	–	+	++	+	+	±	±
ПЭТ	±	±	+	±	±	±	±
Лапароскопия	–	–	–	±	±	±	±
Ангиография	–	–	–	±	±	±	±
Катетеризация вен с забором крови	±	–	+	±	±	±	±

Примечание: «++» — основной метод исследования; «+» — используется часто; «±» — используется в некоторых случаях; «–» — практически не используется.

звуковое исследование (допплерографическое, внутриполостное, с высокочастотными датчиками, с пункционной биопсией). Этот уровень должен быть доступен крупным городским и областным больницам, медицинским центрам.

Третий уровень — магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография, иммуносцинтиграфия. Данный уровень может быть использован лишь в крупных научно-исследовательских медицинских центрах.

Литература

Вилсон Дж. Д. Начала эндокринологии // Внутренние болезни : в 10 кн. Кн. 9 : пер. с англ. / под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа [и др.] — М. : Медицина, 1997. — С. 7—18.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология : учебник. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.

Общее руководство по радиологии : в 2 т. : пер. с англ. / под ред. Х. Петтерсона. — М. : Институт NICER, 1996. — 1330 с.

Энциклопедия клинических лабораторных тестов. — М. : Лабинформ, 1997. — 960 с.

Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.

Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Баранов В. Л., Потин В. В. Эндокринология в таблицах и схемах. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 656 с.

Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Труфанов Г. Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : Элби-СПб., 2010. — 296 с.

Глава 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА

3.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОФИЗА

Гипофиз является основной железой внутренней секреции, которая вырабатывает ряд гормонов, регулирующих функцию щитовидной железы, гонад, надпочечников, а также непосредственно стимулирующих некоторые физиологические процессы (рост, лактацию). Кроме того, в задней доле гипофиза депонируются гормоны, продуцируемые гипоталамусом.

Гипофиз имеет овальную или шаровидную форму, заключен в фиброзную капсулу и располагается в углублении основания клиновидной кости, называемом турецким седлом. Масса гипофиза взрослого человека составляет 0,5—0,9 г, она несколько больше у женщин, чем у мужчин, и практически не изменяется с возрастом.

Вход в турецкое седло прикрыт листком твердой мозговой оболочки — диафрагмой турецкого седла. Гипофиз соединяется с мозгом ножкой, которая проходит через отверстие в диафрагме турецкого седла и состоит из нервных волокон, идущих от гипоталамуса в заднюю долю гипофиза.

В соответствии с развитием гипофиза из двух разных зачатков в органе выделяют две доли: переднюю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз развивается из эпителия дорсальной стенки ротовой полости зародыша, которая имеет вид пальцевидного выроста (карман Ратке). Это эктодермальное выпячивание растет в сторону дна будущего III желудочка. Навстречу ему от нижней поверхности второго мозгового пузыря (будущее дно III желудочка) вырастает отросток, из которого развиваются серый бугор, воронка и задняя доля гипофиза. Карман Ратке закрывается растущими долями гипофиза и впоследствии превращается в тонкую щель (щель Ратке). Это небольшое пространство может сохраняться у взрослого человека в виде кисты, которая обычно располагается супраселлярно. Рост и пролиферация эпителия, которым выстланы эти кисты, нередко приводят к формированию опухолей гипофиза — краниофарингиом.

Остатки гипофиза в редких случаях сохраняются внутри или ниже основной кости, отделяющей гипофиз от ротовой полости, и могут секретировать гормоны или перерождаться в опухоли.

Передняя доля имеет более крупные размеры и составляет около 70—80 % от всей массы железы. В ней выделяют *дистальную часть,* находящуюся в передней части гипофизарной ямки, *промежуточную часть,* которая граничит с задней долей, и *туберальную, или бугорную, часть,* соединяющуюся с воронкой гипоталамуса.

Таблица 3.1

Функциональная и морфологическая характеристика клеток аденогипофиза

Гистохимическая характеристика клеток	Тип клеток	Размер гранул, мкм	Вырабатываемый гормон
Ацидофильные	Лактотрофы	50—400	ПРЛ
(30—35 %)	Соматотрофы	300—400	СТГ
Базофильные	Тиротрофы	50—100	ТТГ
(4—10 %)	Кортикотрофы	Размеры и плотность варьируют	АКТГ
			β-ЛПГ, ЛГ, ФСГ
	Гонадотрофы	Редкие	
Хромофобные	Секреторно неактивные	Мелкие, вариабельные	—
(50—60 %)			

Задняя доля состоит из *нервной доли,* которая занимает заднюю часть гипофизарной ямки, и *воронки*, расположенной позади бугорной части аденогипофиза.

С помощью гистохимических, электронно-микроскопических и иммунофлюоресцентных методов в аденогипофизе выделено 5 типов клеток, секретирующих шесть гормонов, а также секреторно неактивные клетки (табл. 3.1).

Ацидофильные аденоциты (соматотрофы, лактотрофы) имеют средние размеры, содержат в цитоплазме крупные плотные гранулы, хорошо окрашиваются кислыми красителями, расположены по периферии трабекул и составляют 30—35 % от общего количества клеток аденогипофиза.

Базофильные аденоциты (тиротрофы, кортикотрофы и гонадотрофы) — клетки крупных размеров, в цитоплазме которых имеются гранулы, окрашивающиеся основными красителями (анилиновым синим), которые составляют 4—10 % от общего числа клеток.

Хромофобные аденоциты составляют 50—60 % клеточного состава аденогипофиза, располагаются в середине трабекул, их цитоплазма не содержит гранул и окрашивается слабо.

Промежуточная часть аденогипофиза состоит из многослойного железистого эпителия (крупные базофильные клетки), секретирующего меланоцитостимулирующий гормон (МСГ).

Задняя доля гипофиза представлена нейроглией, состоящей из питуицитов, соединительнотканной стромы и нейросекреторных телец (тельца Геринга). В ней имеется множество гранул нейросекрета, содержащего вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Вазопрессин синтезируется в нервных клетках супраоптического, а окситоцин — паравентрикулярного ядра гипоталамуса, затем они мигрируют в виде нейросекреторных гранул в цитоплазме вдоль отростков аксонов и, достигнув их окончаний, накапливаются в задней доле гипофиза, откуда поступают в кровь.

Кровоснабжение аденогипофиза интенсивно (0,8 мл/г) и осуществляется верхними гипофизарными артериями (ветвями внутренней сонной артерии), которые разделяются в субарахноидальном пространстве вокруг ножки гипофиза и образуют капиллярную сеть в срединном возвышении. Эндотелий капилляров имеет фенестры и свободно пропускает гипоталамические рилизинг-гормоны. Поступление веществ из капилляров в срединное возвышение также осуществляется беспрепятственно, так как оно расположено вне гематоэнцефалического барьера. Капилляры сливаются с образованием 6—10 прямых вен, называемых

гипоталамо-гипофизарной портальной системой, которая снабжает гипофиз кровью и играет важную роль в системе регуляторных обратных связей. Передняя доля гипофиза частично кровоснабжается из трабекулярных ветвей верхней гипофизарной артерии, задняя доля — получает кровь из нижних гипофизарных артерий.

Гипофиз иннервируется симпатическими волокнами, проникающими в орган вместе с артериями, которые ответвляются от симпатического сплетения внутренней сонной артерии.

По происхождению и химической структуре гормоны гипофиза и нейропептиды могут быть разделены на три группы. Первая группа включает пептидные гормоны: МСГ, АКТГ, β-ЛПГ, эндорфины, которые образуются из общего гликопротеидного предшественника — проопиомеланокортина. Вторая группа гормонов (соматомаммотропины) включает в себя пролактин и СТГ, которые имеют отчетливую гомологичную аминокислотную последовательность и содержат дисульфидные мостики. Третья группа объединяет гликопротеиновые гормоны: ФСГ, ЛГ, ТТГ, состоящие из двух различных полипептидных цепей (α- и β-субъединицы). Структурное сходство гормонов каждой группы позволяет объяснить некоторую схожесть их биологического действия (лактогенную активность гормона роста, меланоцитстимулирующий эффект АКТГ и т. д.).

Гипоталамус, аденогипофиз и периферические железы (щитовидная железа, гонады, кора надпочечников) тесно взаимосвязаны посредством обратных регуляторных взаимосвязей (рис. 3.1).

Для секреции таких гормонов, как ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, требуется стимулирующее влияние соответствующих гипоталамических рилизинг-гормонов (табл. 3.2), большинство из которых имеет пептидную структуру. Роль и механизмы участия указанных гипофизарных гормонов в регуляции систем гипоталамус-гипофиз-периферическая железа будут рассмотрены в соответствующих главах. В данной главе анализируются данные о регуляции соматотропной и пролактинсекретирующей функций аденогипофиза, а также о регуляции и функционировании нейрогипофиза.

Секреция СТГ находится под двойным гипоталамическим контролем, а также регулируется соматомединами посредством механизма обратной связи (рис. 3.2). Функцию соматотрофов стимулирует СРГ — гипоталамический поли-

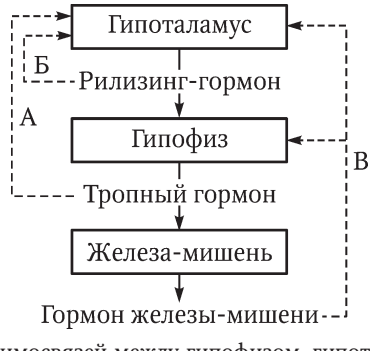


Рис. 3.1. Схема обратных взаимосвязей между гипофизом, гипоталамусом и периферическими эндокринными железами:

А — «короткая петля»; Б — «сверхкороткая петля»; В — «длинная петля» обратной связи (по: Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989)

Таблица 3.2

Гипоталамические гормоны, регулирующие функции гипофиза

Гипофизарный гормон	Гипоталамические гормоны (регуляторные факторы)	
—	Стимулирующий	Ингибирующий
ТТГ	Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ)	—
АКТГ	Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)	—
ЛГ	Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ)	—
ФСГ	Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ)	—
СТГ	Соматотропин-рилизинг-гормон	СТГ (соматостатин)
ПрЛ	Пролактин-рилизинг-фактор (вазоактивный интестинальный полипептид)	Пролактин (дофамин)

пептид, состоящий из 44 аминокислотных остатков, который преимущественно продуцируется в аркуатном ядре гипоталамуса. Ингибирующее действие на продукцию СТГ оказывает соматостатин — циклический тетрадекапептид, вырабатываемый в основном в перивентрикулярной и медиальной преоптической зонах гипоталамуса. Соматостатин выполняет функцию нейротрансмиттера и обнаруживается во многих областях головного мозга. Он также синтезируется и Д-клетками островков поджелудочной железы и играет важную роль в гормональной регуляции функций желудочно-кишечного тракта. На секрецию и стимулирующий эффект СРГ оказывает влияние сам СТГ и регулируемые этим гормоном соматомедины.

Другими стимуляторами продукции СТГ являются нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, α- и β-адреномиметики), некоторые гормоны (вазопрессин, эстрогены, глюкагон), пищевые (гипогликемия, сниженный уровень свободных

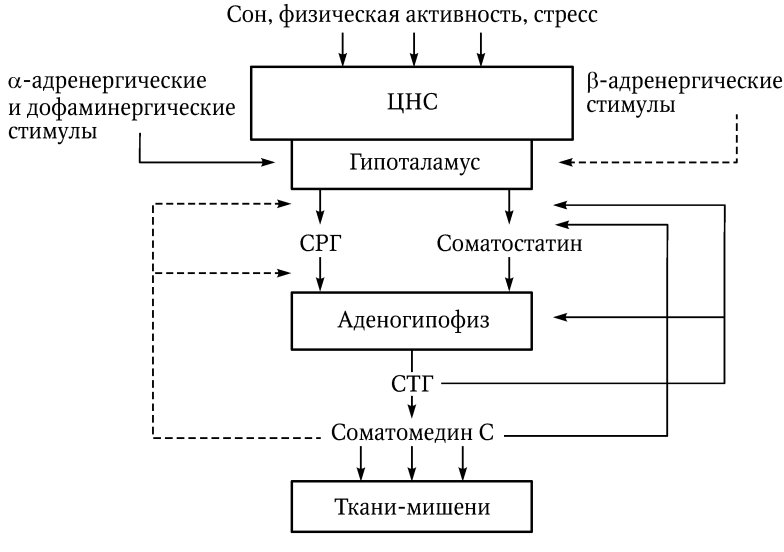


Рис. 3.2. Схема нейроэндокринной регуляции секреции соматотропного гормона:
ЦНС — центральная нервная система; СРГ — соматотропин-рилизинг-гормон; «→» — стимулирующее влияние; «- - - →» — ингибирующее влияние

жирных кислот, аминокислота аргинин) и физиологические (физическая нагрузка, стресс, сон) факторы.

Гормон роста секретируется эпизодически, со снижением уровня в период бодрствования до минимума и возрастанием пиков секреции в первые часы после засыпания.

Биологическое действие СТГ характеризуется стимуляцией роста скелета, активацией биосинтеза белка, жиромобилизующим эффектом, увеличением размеров тела и внутренних органов, влиянием на углеводный обмен. Большинство биологических эффектов СТГ опосредовано соматомединами С и А или инсулиноподобными факторами роста (ИФР-I и ИФР-II).

На секрецию пролактина гипоталамус оказывает тоническое ингибирующее влияние, что подтверждается возрастанием уровня этого гормона в крови после перерезки ножки гипофиза. Предполагается, что основным пролактинингибирующим фактором является дофамин (рис. 3.3).

В настоящее время еще не идентифицирован пролактин-рилизинг-гормон. Возможно, эту роль выполняет вазоактивный интестинальный пептид, являющийся мощным стимулятором функции пролактотрофов гипофиза. Значительным стимулирующим эффектом на продукцию пролактина обладает тиреотропин-рилизинг-гормон, однако существенные различия скорости секреции пролактина и ТТГ при многих физиологических состояниях предполагают не столь существенную регуляторную роль ТРГ.

Основная физиологическая роль пролактина заключается в стимуляции развития молочных желез и секреции молока, роста сальных желез и внутренних органов. У женщин пролактин также стимулирует секреторную активность желтого тела и регулирует жировой обмен. У мужчин данный гормон влияет на периферические эффекты половых стероидов и репродуктивную функцию в целом.

Нейрогипофиз секретирует в кровь синтезируемые в гипоталамусе низкомолекулярные пептиды-гормоны — вазопрессин и окситоцин, представляющие

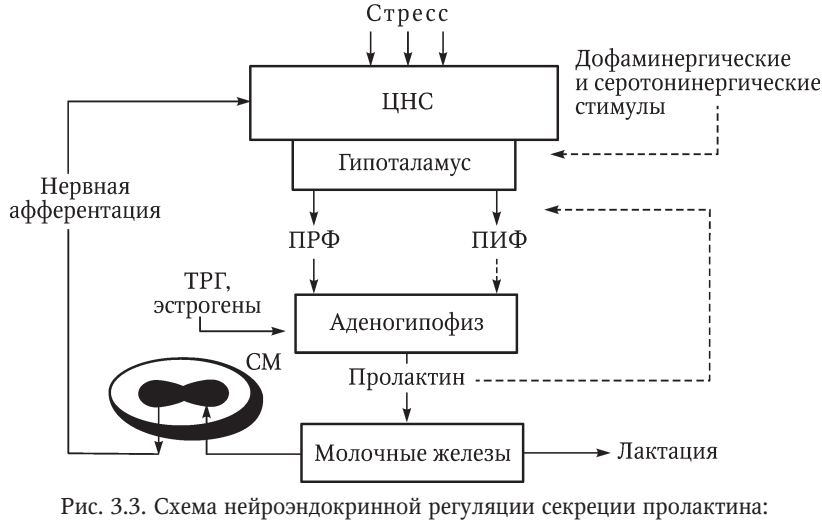


Рис. 3.3. Схема нейроэндокринной регуляции секреции пролактина:

ЦНС — центральная нервная система; ПРФ — пролактин-рилизинг-фактор; ПИФ — пролактин-ингибирующий фактор; ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; СМ — спинной мозг; «→» — стимулирующее влияние; «- - - →» — ингибирующее влияние

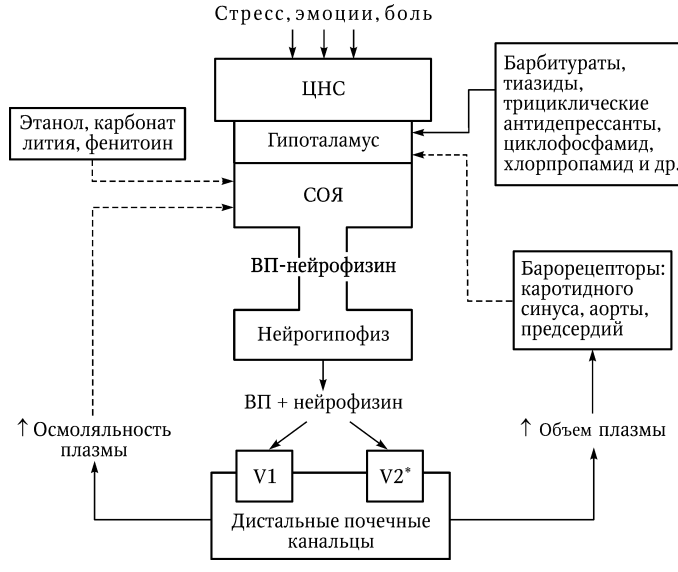


Рис. 3.4. Схема нейроэндокринной регуляции секреции вазопрессина (ВП):
ЦНС — центральная нервная система; СОЯ — супраоптическое ядро; V1 и V2 — волюморецепторы почечных канальцев; * — при высоких концентрациях ВП; «→» — стимулирующее влияние; «- - - →»— ингибирующее влияние

собой нонапептиды, у которых шесть аминокислот замкнуты в кольцо. Запасы вазопрессина в гипофизе составляют примерно 8 ЕД. При нормальной гидратации гипофиз секретирует в сутки 0,40—0,55 ЕД вазопрессина, уровень которого в условиях длительной дегидратации возрастает в 4—5 раз. Секреция вазопрессина изменяется при сдвиге осмоляльности[1] плазмы всего на 2 %. Пик секреции отмечается в поздние ночные и ранние утренние часы, а в послеполуденные часы секреция гормона снижается до минимума.

Вазопрессин инактивируется в печени (40 %) и почках (60 %) путем отщепления концевого глицинамида. С мочой выделяется около 7—10 % активного гормона.

Вазопрессин (антидиуретический гормон, аргинин-вазопрессин) поддерживает постоянство осмоляльности и объема жидких сред в организме. Физиологическое действие вазопрессина заключается в усилении реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к уменьшению объема мочи и увеличению осмотического давления плазмы. Высокие концентрации вазопрессина вызывают сужение сосудов и сокращение гладкой мускулатуры кишечника. Регуляция секреции вазопрессина представлена на рис. 3.4.

Окситоцин отличается по строению от вазопрессина лишь двумя аминокислотными остатками. Несмотря на значительное сходство структуры, места образования, продукции этих гормонов, регуляция их секреции в большинстве случаев осуществляется независимо. Выработку окситоцина стимулируют эстрогены, кормление грудью, растяжение половых путей женщины. Окситоцин

[1] Осмотическое давление биологических жидкостей определяется двумя понятиями: осмолярностью, под которой понимают концентрацию кинетически активных частиц в 1 л раствора (мосмоль/л), и осмоляльностью, являющейся концентрацией частиц в 1 кг растворителя, т. е. воды (мосмоль/кг). В повседневной практике чаще пользуются термином «осмолярность».

способствует сокращению клеток миометрия и вызывает сокращение мускулатуры матки во время беременности (чувствительность миометрия возрастает по мере увеличения сроков беременности) и родов, а также в послеродовом периоде. Кроме того, окситоцин повышает выделение молока, усиливая сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез.

3.2. АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Аденомы гипофиза — это объемные образования, исходящие из клеток аденогипофиза, обладающие гормональной активностью или без таковой.

Этиология. Как и другие неоплазмы, опухоли гипофиза являются результатом многоступенчатого процесса, характеризующегося инактивацией генов-супрессоров опухолей и/или доминантной активностью онкогенов. Гены-супрессоры регулируют пролиферацию клеток. Для инициации опухолевого роста необходима утрата функции этих генов в обеих аллелях. Онкогены, появляющиеся в результате мутаций, выводят клетку из-под влияния нормальных регуляторов ее роста и деления. Онкогенные мутации как в половых, так и в соматических хромосомах являются доминантными и способствуют опухолевой трансформации клеток у гетерозиготных индивидуумов.

В возникновении различных аденом гипофиза могут играть роль разные гены. Так, мутации гена G-протеина достаточно специфичны для СТГ-продуцирующих аденом. Они обнаруживаются у 30—40 % европейцев, страдающих акромегалией, у 40 % корейцев и только у 10 % японцев. Что касается АКТГ-продуцирующих и гормонально-неактивных аденом, то частота данной мутации в них не превышает 3,3 %.

Считается, что для агрессивного и злокачественного роста аденом гипофиза характерна потеря гетерозиготности в области локуса RB 13-й хромосомы, а также в хромосоме 9p21 в области гена CDKN2A. Белок p16, кодируемый этим геном, является регулятором клеточного цикла, и его функция часто оказывается нарушенной при многих неоплазиях человека. M. Woloschak [et al.] (1996) не обнаружили p16 ни в одной из 25 исследованных аденом гипофиза различных типов и размеров.

Ген bst кодирует фактор роста FGF-4. Этот фактор обычно не экспрессируется в организме, однако, как правило, присутствует в пролактиномах.

Важным явилось открытие трансформирующего гена опухолей гипофиза (PTTG). T. R. Prezant и S. Melmed (1998), оценивая степень экспрессии PTTG в нормальных гипофизах человека и в ткани аденом гипофиза с помощью сравнительной обратной транскриптазной полимеразно-цепной реакции, обнаружили ее значительное увеличение в 67 % гормонально-неактивных аденом и в 100 % соматропином и пролактином, причем в крупных аденомах это повышение было более чем десятикратным. Они также получили убедительный экспериментальный материал, подтверждающий роль PTTG в возникновении опухолей гипофиза у мышей. T. R. Prezant и S. Melmed (1998) полагают, что PTTG играет ключевую роль в опухолевой трансформации клеток аденогипофиза.

Таким образом, в настоящее время имеется значительное количество данных, раскрывающих молекулярно-генетические механизмы возникновения аденом гипофиза. Вместе с тем ни одна из описанных мутаций не объясняет этиологию опухолевого перерождения клеток аденогипофиза в полном объеме, что

указывает на необходимость дальнейших исследований в этой области. Кроме того, не найдены доступные для рутинного лабораторного анализа маркеры, обнаружение которых позволило бы оценить риск возникновения аденомы гипофиза у конкретного пациента.

Долгое время значительная роль в этиологии опухолей гипофиза отводилась рилизинг- и ингибирующим факторам гипоталамуса. В настоящее время накоплено большое количество фактов, ставящих под сомнение их этиологическую значимость. Важнейшим контраргументом против решающего значения гипоталамуса в возникновении аденом гипофиза является то, что 90 % их являются моноклональными, т. е. исходят из одной клетки-предшественника. Если бы рилизинг-гормоны индуцировали онкогенез в гипофизе, следовало бы ожидать поликлональности клеточного состава опухолей.

Известно, что гиперпродукция рилизинг-гормонов гипоталамусом или эктопическим очагом вызывает гиперплазию стимулируемых клеток гипофиза. Однако клеточную гиперплазию по периферии аденом гипофиза выявить не удается, что также свидетельствует против влияния гипоталамуса на возникновение опухолей гипофиза.

Вместе с тем гипоталамус, по-видимому, имеет немаловажное значение в прогрессировании роста аденом гипофиза. В пользу этого говорят следующие факты: частое возникновение вторичных аденом гипофиза после двухсторонней супраренэктомии (синдром Нельсона) и тиреотропином у больных гипотиреозом; терапевтический эффект агонистов соматостатина и дофаминовых рецепторов, применение которых в 7—33 % случаев приводит к разрешению или значительному уменьшению массы гипофизарных опухолей (Levy A., 1998).

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев гипоталамус оказывает модулирующее влияние на рост опухолей гипофиза, в единичных случаях аденомы гипофиза, вероятно, могут возникать в результате нарушений гипоталамической регуляции. Так, описаны пациенты, у которых опухоли центральной нервной системы, продуцирующие рилизинг-гормоны, сопровождались формированием гипофизарных аденом. Кроме того, 10 % опухолей гипофиза представлены поликлональными клетками, что не исключает роли гипоталамуса в их возникновении.

Классификация и распространенность. В основу классификации аденом гипофиза положены четыре принципа: размеры, направление и характер роста, гистологическое строение и гормональная активность. В сравнительно недалеком прошлом классификация опухолей гипофиза была предельно проста. По размеру выделялись макроаденомы — опухоли, вызывавшие деформацию турецкого седла и обнаруживавшиеся при рентгенографии черепа, и микроаденомы, к которым относили гормонально-активные образования, не выявлявшиеся рентгенологически и не вызывавшие нарушения полей зрения, а также мелкие аденомы, являвшиеся случайной находкой при аутопсии лиц, умерших от заболеваний и травм, не связанных с патологией гипофиза. Гистологически на основе окраски гематоксилин-эозином аденомы гипофиза разделяли на ацидофильные (эозинофильные), базофильные и хромофобные. При этом считалось, что эозинофильные аденомы вызывают акромегалию и гигантизм либо синдром персистирующей галактореи-аменореи, базофильные — болезнь Иценко — Кушинга, а хромофобные являются гормонально-неактивными.

После разработки в конце 50—начале 60-х гг. XX в. радиоиммунологических, а затем и других лигандных методов анализа гормонов в биологических жидкостях было установлено, что базофильные аденомы могут продуцировать гонадотропины и ТТГ. Однако имелись факты, которые не укладывались в существовавшие представления о связи гистологического строения аденомы и ее гормональной активности. Так, были описаны опухоли, окрашивавшиеся гематоксилин-эозином, однако не проявлявшие гормональной активности. В то же время некоторые гормонально-активные аденомы при гистологическом исследовании оказывались хромофобными.

Современная классификация аденом гипофиза стала возможной после внедрения в клиническую практику современных методов интраскопии (компьютерной и ядерно-магнитно-резонансной томографии), иммуногистохимии, электронной микроскопии и гибридизации *in situ* — метода, основанного на переносе нуклеиновых кислот и их фрагментов из ткани аденомы в биологические объекты, что позволяет установить, какие гормоны или их субъединицы способна продуцировать опухоль. Эти методы позволили проводить точную прижизненную оценку размеров аденом, их локализации, состояния структур, окружающих гипофиз, — стенок турецкого седла, его диафрагмы, ножки гипофиза, зрительного перекреста, гипоталамуса, кавернозных синусов, решетчатой кости (КТ и ЯМРТ).

Стала также возможной точная идентификация типов клеток и их субпопуляций (иммуногистохимия, электронная микроскопия, гибридизация *in situ*). Нашли объяснение случаи несоответствия гистологического строения аденом и их гормональной активности, поскольку между способностью клетки продуцировать тот или иной гормон и величиной секреции гормона в кровь может не быть прямой зависимости.

Таким образом, аденомы, состоящие из потенциально гормонпродуцирующих клеток, могут оказаться клинически гормонально-неактивными, т. е. не вызывать повышения уровня гормона в крови и соответствующей клинической симптоматики. В некоторых случаях секрецию гормона опухолью трудно оценить, например активность гонадотропиномы у женщины в менопаузе или тиреотропиномы у больных гипотиреозом — при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся значительным увеличением секреции гормонов, идентичных гормонам, обнаруживаемым в опухоли.

В настоящее время аденомы гипофиза по размеру делят на микроаденомы (диаметром до 10 мм) и макроаденомы (более 10 мм). Некоторые авторы (Riedel M. [et al.], 1985) предлагают выделять аденомы среднего размера (диаметром от 10 до 20 мм) и только опухоли большего диаметра относить к макроаденомам, однако такая точка зрения не является общепринятой. Иногда аденомы размером более 20 мм называют гигантскими (Мельниченко Г. А. [и др.], 2003).

С точки зрения особенностей роста аденомы гипофиза могут быть с экспансивным и инвазивным ростом. Инвазивность является одним из признаков злокачественности, однако применительно к аденомам гипофиза злокачественными (карциномами) считаются только те опухоли, которые дают отдаленные метастазы. Карцинома гипофиза — заболевание крайне редкое.

По характеру роста опухоли гипофиза делятся на аденомы с эндоселлярным (мезоаденомы), параселлярным, супраселлярным и инфраселлярным ростом.

Таблица 3.3

Клиническая и патологическая характеристики аденом гипофиза
(по: Kovacs K. и Horvath E., 1986; Scheithauer B. W., 1994)

Тип аденомы	Распространенность (в % от всех аденом гипофиза)	Иммуногистохимия	ЭМ-секреторные гранулы (нм)	ИСГ
Лактотропные:				
с мелкими гранулами	28	ПРЛ	150—500	ПРЛ
с крупными гранулами	1	ПРЛ	400—1200	ПРЛ
Соматотропные:				
с мелкими гранулами	5	СТГ	100—250	СТГ
с крупными гранулами	5	СТГ	300—600	СТГ
Комбинированные СТГ/ПРЛ клетки:				
смешанные СТГ/ПРЛ	5	СТГ/ПРЛ	100—600	СТГ/ПРЛ
маммосоматотропные	1	СТГ/ПРЛ	350—2000	СТГ/ПРЛ
ацидофильные незрелые клетки	3	СТГ/ПРЛ	50—300	СТГ/ПРЛ
Кортикотропные:				
болезнь Иценко — Кушинга	10	АКТГ	250—700	ПОМК
малосимптомные	3	АКТГ	Различные	ПОМК
синдром Нельсона	2	АКТГ	250—700	ПОМК
Гонадотропные	7—15	ФСГ/ЛГ	50—200	—
Тиротропные	1	ТТГ	50—250	—
Полигормональные	10	СТГ/ПРЛ/ Гликопротеин	Смешанные	—
«Нулевые» клетки:				
неонкоцитарные	14	Гликопротеин	< 25 % клеток	ФСГ/ЛГ
			100—250	α-субъединицы
онкоцитарные	6	Гликопротеин	< 25 % клеток	ФСГ/ЛГ
			100—250, большое количество митохондрий	α-субъединицы

Обозначения: ЭМ — электронная микроскопия; ИСГ — гибридизация *in situ*; ПРЛ — пролактин; СТГ — соматотропин; АКТГ — кортикотропин; ПОМК — проопиомеланокортин; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон.

Клинико-патологическая классификация аденом гипофиза, основанная на иммуногистохимических, электронномикроскопических характеристиках и данных гибридизации *in situ*, представлена в табл. 3.3. Как видно из таблицы, лактотропные аденомы (пролактиномы) — наиболее часто встречающийся вид опухолей гипофиза. Чаще всего это микроаденомы, однако у женщин в менопаузе и у мужчин нередко выявляются макроаденомы. При обычном гистологическом исследовании пролактиномы чаще всего являются хромофобными опухолями.

Примерно 40—50 % пролактинсекретирующих аденом обладают инвазивным ростом, причем между размером опухоли и способностью к инвазивному росту имеется прямая зависимость.

Аденомы, продуцирующие СТГ, в большинстве случаев бывают смешанными, по данным иммуногистохимии и ультраструктурного анализа, поэтому помимо повышения уровня СТГ и клинической картины акромегалии они могут

вызывать повышенную секрецию пролактина и, реже, тиреотропного гормона. Аденомы с мелкими гранулами обычно дают слабую иммуногистохимическую реакцию на СТГ, тогда как опухоли с крупными гранулами чаще всего демонстрируют высокую иммунореактивность.

Терапия аналогами соматостатина редко приводит к уменьшению размеров опухоли, описаны случаи трансформации аденом с крупными гранулами в мелкогранулярные на фоне лечения. В некоторых случаях соматотропиномы могут быть клинически гормонально-неактивными. Полигормональные аденомы чаще всего имеют большие размеры и обладают инвазивным ростом. Аденомы из незрелых ацидофильных клеток относительно низкодифференцированные и демонстрируют отдельные клеточные характеристики, свойственные как соматотропоцитам, так и лактотропоцитам. Типичной их электронно-микроскопической чертой являются гигантские митохондрии, которые при световой микроскопии выглядят как цитоплазматические вакуоли. Аденомы из незрелых ацидофильных клеток отличаются быстрым инвазивным ростом, редко вызывают клинику акромегалии, им более свойственна гиперпролактинемия.

Наиболее частый вариант АКТГ-продуцирующих аденом — это аденомы, вызывающие болезнь Иценко — Кушинга. Большинство из них — микроаденомы, часто всего 1—2 мм в диаметре. Вместе с тем около 15 % таких опухолей растут инвазивно. Синдром Нельсона вызывается аденомами, развивающимися у пациентов после двусторонней супраренэктомии — методе лечения болезни Иценко — Кушинга, в настоящее время применяющемся крайне редко. Малосимптомные («немые») кортикотропиномы гормонально неактивны, однако при иммуногистохимическом исследовании и гибридизации *in situ* дают положительную реакцию на АКТГ и проопиомеланокортин.

Гонадотропные аденомы чаще всего клинически бессимптомны. Большая часть их представлена макроаденомами и обычно выявляется у пожилых пациентов.

Тиреотропиномы — наиболее редкий тип аденом гипофиза, обычно выявляемый у больных гипотиреозом. Тиреотропные аденомы гипофиза, вызывающие у больных клинику тиреотоксикоза, необычайно редки и представлены в литературе единичными описаниями случаев. При хирургическом лечении у большинства тиреотропином выявляется инвазивный рост.

Аденомы из «нулевых» клеток, как онкоцитарные, так и неонкоцитарные, составляют около 20 % от всех опухолей гипофиза. Они не вызывают повышенной секреции гипофизарных гормонов, однако иммуногистохимически в части их клеток выявляются гликопротеидные гормоны.

Карциномы гипофиза — очень редкие его опухоли, которые дают метастазы в другие отделы головного мозга или экстракраниально. Чаще всего карциномы продуцируют АКТГ или пролактин (Pernicone P. J. [et al.], 1997), хотя описаны соматотропные и гормонально-неактивные карциномы гипофиза.

Таким образом, успехи иммуногистохимии, электронной микроскопии, молекулярной биологии и генетики значительно расширили представления об этиологии, морфологии и патогенезе аденом гипофиза. Получил объяснение факт полигормональной секреции, наблюдаемый у значительной части больных. В то же время не совсем понятно, что такое «гормонально-неактивная» аденома гипофиза, поскольку способность продуцировать те или иные гормоны установлена у всех типов аденогипофизарных опухолей. В связи с этим необхо-

димо отметить следующие два положения. Во-первых, способность аденомы синтезировать гормон не ведет автоматически к постоянному увеличению секреции этого гормона в кровь. Во-вторых, в некоторых случаях секреция гликопротеидных гормонов может протекать бессимптомно и клиническая картина будет полностью определяться аденомой как объемным образованием гипоталамо-гипофизарной области. Поэтому в настоящее время принято говорить о «клинически нефункционирующих аденомах гипофиза» (КНАГ), которые объединяют опухоли, происходящие из различных типов клеток аденогипофиза и не вызывающие клинической картины гиперфункции гипофиза вследствие либо отсутствия, либо незначительной секреции тропных гормонов в кровь. Данный термин нельзя признать безупречным, поскольку к клинически нефункционирующим аденомам приходится отнести и некоторые гормональноактивные аденомы, не вызывающие развития сколь-нибудь очерченной патологии (например, аденомы, секретирующие ФСГ и ЛГ у женщин в менопаузе или у пожилых лиц обоих полов). Тем не менее этот термин принят в мировой литературе (Molitch M. E., 1998) и авторы настоящего руководства будут его придерживаться.

3.2.1. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза

Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза — это опухоли, выявляемые как случайная находка при компьютерной, ядерно-магнитно-резонансной томографии или аутопсии либо вызывающие гипоталамо-гипофизарную дисфункцию и зрительные нарушения вследствие большого размера.

Примерно $^{3}/_{4}$ КНАГ являются гонадотропными, продуцирующими или способными продуцировать ФСГ, ЛГ или их гликопротеиновые α- или β-субъединицы, что определяется по обнаружению этих веществ в крови, либо в ткани аденомы гистохимически, либо выявлению в опухоли мРНК для этих соединений. Реже КНАГ дают положительную реакцию на АКТГ, СТГ или тиреотропин, однако не вызывают избыточной их секреции и не приводят к формированию болезни Иценко — Кушинга, акромегалии и гипертиреоза.

Распространенность клинически нефункционирующих аденом гипофиза достаточно высока. M. E. Molitch (1997) провел обзор сообщений о 12 411 аутопсий лиц, смерть которых не была вызвана гипофизарной патологией, и установил, что КНАГ были выявлены в 11,3 % случаев. Не установлено половых и возрастных (возраст умерших варьировал от 16 до 86 лет) различий в распространенности КНАГ. Все выявленные аденомы имели диаметр менее 10 мм, за исключением трех опухолей, размер которых тем не менее не превышал 15 мм. Данный факт свидетельствует о весьма незначительном риске роста микроаденом до размеров макроаденом, хотя можно предположить, что бóльшая часть макроаденом диагностируется прижизненно в результате появления клинических признаков опухолевого роста.

При анализе компьютерных и ЯМР томограмм, выполненных по показаниям, не связанным с патологией гипофиза, участки сниженной или повышенной плотности диаметром более 2—3 мм в гипофизе, похожие на микроаденому, выявляются у 20—40 % обследованных. Что касается распространенности клинически нефункционирующих макроаденом, то G. M. Nammour [et al.] (1997), проведя компьютерную томографию 3550 мужчин среднего возраста по поводу нарушений интеллекта, головной боли и для исключения метастазов опухолей

в головной мозг, случайно обнаружили аденомы гипофиза размером от 10 до 25 мм в 0,2 % случаев.

Таким образом, можно предполагать, что распространенность клинически нефункционирующих микроаденом гипофиза весьма велика и может достигать 10—20 % и более, тогда как частота нефункционирующих макроаденом в десятки, а возможно, и в сотни раз меньше. Это означает, что прогрессивный рост микроаденом наблюдается редко, и поэтому хирургическая активность в отношении клинически нефункционирующих аденом гипофиза должна быть крайне осторожной.

Патогенез. Как правило, клинически нефункционирующие микроаденомы гипофиза не вызывают никаких патологических изменений в организме. Редким исключением может быть механическое давление микроаденомы на диафрагму турецкого седла, вызывающее головную боль. Патогенез нефункционирующих микроаденом определяется, во-первых, направлением их роста и механическим воздействием на костные и мозговые структуры, а во-вторых, сдавлением и атрофией нормальной ткани гипофиза и гипоталамуса и развитием гипопитуитаризма. Кроме того, давление аденомы на ножку гипофиза может вызывать ее дисфункцию и гиперпролактинемию.

Клиника. Нефункционирующие микроаденомы гипофиза обычно протекают бессимптомно и определяются случайно при проведении КТ или ЯМРТ головного мозга по тем или иным показаниям. Макроаденомы часто дают нейроофтальмологическую симптоматику и эндокринологические проявления, характеризующиеся картиной полного или частичного гипопитуаризма и, в некоторых случаях, умеренной гиперпролактинемией. Нейроофтальмологические расстройства характеризуются синдромами повышения внутричерепного давления, зрительных нарушений, глазодвигательных расстройств (параличи и парезы III, IV и VI пар черепномозговых нервов).

Внутричерепная гипертензия проявляется утренней головной болью, подчас очень интенсивной, доводящей пациента до состояния исступления. Нередко наблюдается тошнота, иногда рвота, не приносящая облегчения и не снимающаяся метоклопрамидом и домперидоном. В тяжелых случаях внутричерепная гипертензия приводит к отеку соска зрительного нерва, выявляемому при офтальмоскопии, и ухудшению зрения.

Зрительные расстройства обусловлены давлением супраселлярно растущей аденомы на перекрест зрительного нерва и проявляются нарушением полей зрения, чаще всего в виде битемпоральной гемианопсии, реже квадрианопсией или гомонимной гемианопсией. Сужения полей зрения определяются при периметрии, которую следует проводить с использованием как белой, так и цветных меток, которые в ряде случаев позволяют выявить гемианопсию на ранних этапах. Парез или паралич глазодвигательных нервов вызывает диплопию и косоглазие.

Рассмотрим частоту выпадения тех или иных тропных функций гипофиза. В литературе имеются данные (Tomigana [et al.], 1995), что последовательность выпадения этих функций, как правило, такова: СТГ, ЛГ-ФСГ, АКТГ, ТТГ. Данные конкретных исследований о функциональном состоянии аденогипофиза у пациентов с клинически нефункционирующими макроаденомами гипофиза представлены в табл. 3.4.

Как видно из табл. 3.4, в исследованиях разных авторов были получены довольно разноречивые сведения, что, возможно, объясняется разными методиче-

Таблица 3.4

Дефицит тропных гормонов гипофиза у больных КНАГ

Гормон	Процент дефицита секреции			
	Монреаль, 1991	Рочестер, 1986	Кливленд, 1986	Хиросима, 1995
ЛГ-ФСГ	75	36	96	52
АКТГ	36	17	62	48
ТТГ	18	32	81	19
СТГ	—	—	100	97
Гиперпролактинемия	65	—	46	42

скими приемами выявления сниженной секреции гормонов, а также относительно малыми выборками (26—126 пациентов). Вместе с тем общая тенденция, указанная выше, в целом подтверждается. Обращает на себя внимание довольно частое выявление гиперпролактинемии, которая развивается вследствие раздражения воронки гипофиза и может приводить к ошибочному диагнозу макропролактиномы. Следует отметить, что «симптоматическая» гиперпролактинемия у лиц с КНАГ обычно не вызывает развернутой картины синдрома персистирующей галактореи-аменореи.

Диагностика клинически нефункционирующих аденом гипофиза. Трудности диагностики новообразований гипоталамо-гипофизарной области связаны прежде всего с большим числом различных анатомических структур в этой зоне, что определяет возможность развития их многообразных заболеваний. Кроме того, факторами, затрудняющими диагностику в хиазмально-селлярной области (ХСО), являются близость и неравномерность костных структур, затрудняющих рентгенологическую интерпретацию получаемых результатов. Определенные сложности выявления опухолей гипофиза связаны с их малыми размерами. Проблема своевременной диагностики гормонально-неактивных аденом гипофиза (АГ) осложняется тем, что они проявляют себя клинически лишь на поздних стадиях развития, когда на первый план выступают симптомы местного сдавления (сужение полей зрения, неврологическая симптоматика, гипопитуитаризм и т. д.).

Основными патологическими процессами в области турецкого седла являются: аденомы гипофиза, краниофарингиомы, супраселлярные менингиомы и «пустое» турецкое седло. Реже выявляются зрительная глиома, глиома гипоталамуса, герминомы и аневризмы внутренних сонных артерий, а также гранулематозные заболевания. Аденомы гипофиза составляют приблизительно 10—15 % от числа всех внутричерепных новообразований.

На основании размеров и инвазивных свойств опухоли гипофиза также разделяются на 4 стадии, каждая из которых имеет три степени, характеризующие тяжесть патологического процесса. Аденомы гипофиза I стадии — микроаденомы (размер которых не превышает 10 мм) — не изменяют структуры турецкого седла и не вызывают симптомов сдавления. Опухоли гипофиза II стадии — макроаденомы (более 10 мм в диаметре) — расположенные преимущественно эндоселлярно, но могущие незначительно распространяться супраселлярно. Опухоли гипофиза III стадии — макроаденомы — локально инвазирующие дно турецкого седла и имеющие супраселлярное распространение. Опухоли IV стадии представляют собой гигантские инвазивные макроаденомы, вызывающие диффузное

разрушение турецкого седла, инвазию кавернозных синусов, супраселлярных образований и отличающиеся тотальным вариантом роста.

Из других новообразований, встречающихся в ХСО, чаще наблюдаются краниофарингиомы, которые происходят из остатков кармана Ратке и обычно располагаются супраселлярно, но иногда (около 15 %) — только в пределах турецкого седла. Эти опухоли имеют разнородную структуру, состоящую из кист, кальцификатов, и часто выстланы слоистым чешуйчатым эпителием. Другие патологические процессы в ХСО либо встречаются казуистически редко (коллоидные кисты, герминомы и т. п.), либо имеют типичную клиническую картину (аневризмы сонных артерий, каротидно-кавернозное соустье), поэтому проблема их диагностики не настолько актуальна.

Для диагностики аденом и других заболеваний гипофиза в настоящее время наиболее широко используются высокоинформативные методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем, учитывая недостаточную техническую оснащенность клинических стационаров нашей страны высокоточными томографами, рутинные традиционные рентгенологические методы исследования (краниография, пневмоцистернография, ангиография и др.) еще не утратили своего значения в диагностике заболеваний селлярной области, прежде всего в силу своей доступности.

При рентгенодиагностике опухолей гипофиза и окружающих его структур следует учитывать вариабельность рентгеноанатомии ХСО.

Рентгенография и рентгенотомография. Рентгенография и рентгенотомография дают представление о костных структурах. На боковой рентгенограмме турецкого седла в норме (рис. 3.5) контур турецкого седла представляет собой большую или меньшую часть круга либо эллипса. Дно седла может быть как толстым, так и тонким независимо от остальных отделов гипофизарной ямки, что связано главным образом со степенью пневматизации тела основной пазухи. На правильно сделанной боковой краниограмме контур дна в норме обычно одинарный.

Контур дна турецкого седла постепенно переходит на его переднюю стенку, которая имеет более или менее выраженный заостренный или закругленный выступ — бугорок турецкого седла. Последний на боковой рентгенограмме не всегда четко дифференцируется. На 1—2 мм ниже бугорка турецкого седла иногда выявляются едва заметные выступы средних наклоненных отростков. Изображение их бывает более отчетливым при обызвествлении. Впереди от бугорка турецкого седла прослеживается хиазмальная борозда, которая в зависимости от ее формы (желобообразной, глубокой или плоской) проецируется либо в виде большей или меньшей выемки (при первом и втором вариантах ее формы), либо в виде небольшой прямой линии при третьем варианте, идущей от бугорка к небольшому возвышению (*limbus sphenoidalis*). Последнее отграничивает хиазмальную

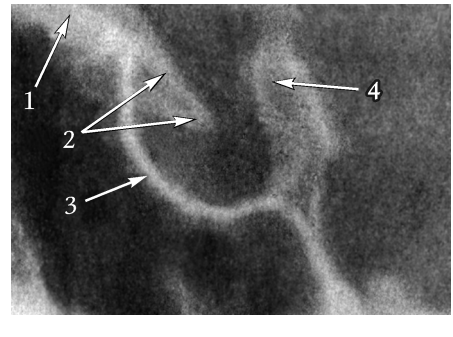


Рис. 3.5. Рентгенография турецкого седла в норме здорового молодого мужчины:

1 — площадка клиновидной кости; 2 — бугорок турецкого седла с передними наклоненными отростками; 3 — дно седла; 4 — спинка турецкого седла

борозду от основной площадки клиновидной кости. Это возвышение неодинаково выражено на рентгенограммах у разных лиц.

Спереди от лимба на боковой краниограмме проецируется *planum sphenoidale* в виде четкой короткой полосы, располагающейся над передней частью основной пазухи.

Передние наклоненные отростки в норме сравнительно редко по сравнению с задними бывают асимметричными, и этот факт имеет значение при диагностике опухолей ХСО.

Степень и характер пневматизации тела клиновидной кости имеет значение в рентгенодиагностике поражений турецкого седла, так как выраженная пневматизация влияет на форму гипофизарной ямки и обычно сопровождается истончением ее дна. Наличие отдельных пневматических гнезд, особенно в спинке, может привести к ошибочному представлению о деструктивном процессе.

Толщина спинки турецкого седла у основания может достигать 40 мм. В норме спинка чаще наклонена вперед, как бы продолжая направление ската. Значительно реже встречаются варианты вертикального ее расположения и наклона назад. Контур ее передней поверхности в норме всегда гладкий, а задней — может быть неровным, шероховатым. Размеры гипофизарной ямки турецкого седла определяют на прицельных рентгенограммах (фокусное расстояние 60 см) и томограммах (рис. 3.6). Многочисленные методики определения размеров этой области не являются абсолютно точными. Для определения вертикального размера гипофизарной ямки на боковой прицельной рентгенограмме области турецкого седла необходимо восстановление проекции диафрагмы. Проекцией диафрагмы является линия, соединяющая средние и задние наклоненные отростки. При отсутствии изображения средних наклоненных отростков проекцию диафрагмы определяют путем соединения бугорка седла с задними клиновидными отростками, а при отсутствии их изображения — с верхушкой спинки седла. Диафрагма седла обычно располагается на 1—1,5 мм ниже этой линии. Длина перпендикуляра, восстановленного от касательной, проходящей к середине дна турецкого седла, до пересечения его с проекцией диафрагмы, характеризует вертикальный размер — высоту или глубину турецкого седла. Максимальная величина его в норме у взрослых составляет 12 мм. Высота гипофиза на 1—3 мм меньше глубины турецкого седла.

Для измерения сагиттального размера турецкого седла (максимальная величина его до 15 мм) параллельно площадке клиновидной кости проводится линия, соединяющая наиболее отдаленные точки передней и задней стенок турецкого седла. Поперечный размер (ширина) гипофизарной ямки составляет 13—15 мм и измеряется на передней томограмме от боковых краев гипофизарной ямки. Объем турецкого седла, как правило, составляет, по данным Л. А. Пикулева, около 700 мм^3. Ряд авторов считают, что для измерения сагиттального и вертикального размеров седла должны браться наибольшие расстояния между его костными структурами (см. рис. 3.6).

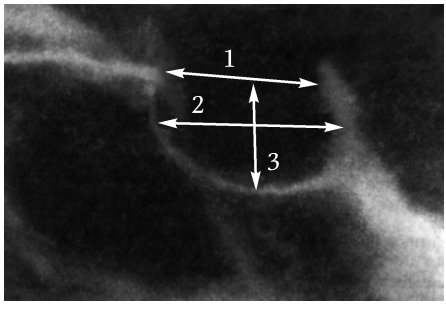


Рис. 3.6. Определение размеров турецкого седла в норме на рентгенограмме:

1 — линия от бугорка до спинки седла (в норме соответствует диафрагме); 2 — сагиттальный размер седла; 3 — вертикальный размер седла

Представленные данные позволяют говорить о значительной вариабельности размеров и формы турецкого седла. Как отмечают В. Р. Гофман [и др.] (1995), практически не встречаются два одинаковых турецких седла (рис. 3.7).

Рентгенография турецкого седла позволяет выявить только признаки макроаденом гипофиза (диаметром 20 мм и более) и в некоторых случаях аденом среднего размера — от 10 до 20 мм в диаметре. Диагностическое значение имеют следующие рентгенологические признаки: остеопороз спинки турецкого седла и клиновидных отростков; появляющаяся в динамике двухконтурность дна турецкого седла; истончение и деструкция спинки турецкого седла, сглаженность контуров клиновидных отростков, развивающиеся по мере роста аденомы; деструкция дна турецкого седла (являющегося верхней стенкой основной пазухи), что свидетельствует об инфраселлярном распространении опухолевой массы. Эти признаки обычно сопровождаются увеличением всех размеров турецкого седла (рис. 3.8 и 3.9).

О степени распространения аденомы гипофиза за пределы диафрагмы турецкого седла с большой достоверностью свидетельствуют результаты пневмоцистернографии с газом и контрастными веществами.

Рентгеноанатомия ликворной системы ХСО представлена на рис. 3.10. Хиазмальная цистерна, или цистерна перекреста (*cisterna chiasmatis*), на боковой пневмоэнцефаллограмме хорошо видна в форме неправильного большого треугольника, расположенного спереди от изображения межножковой ликворной цистерны. Снизу цистерна четко отграничена диафрагмой седла, благодаря чему выбухание последней при опухолях гипофиза закономерно очерчивается цистерной в виде воздушного купола. Изолированно хиазмальная цистерна на прямых снимках видна над седлом только на фронтальных томограммах

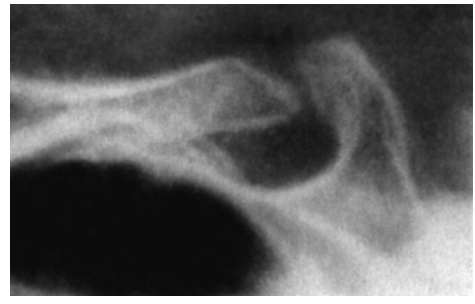


Рис. 3.7. Один из вариантов строения турецкого седла у здорового человека при прицельной рентгенографии

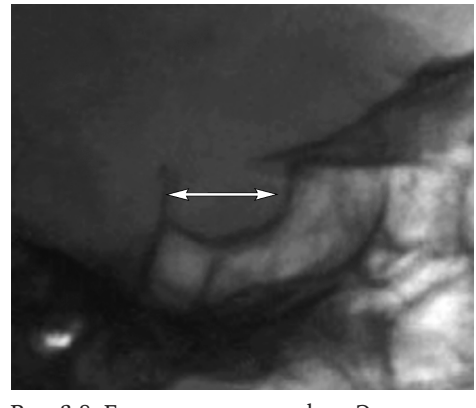


Рис. 3.8. Боковая краниография. Эндосупраселлярная аденома гипофиза: остеопороз спинки турецкого седла, расширение размеров (указано стрелками)

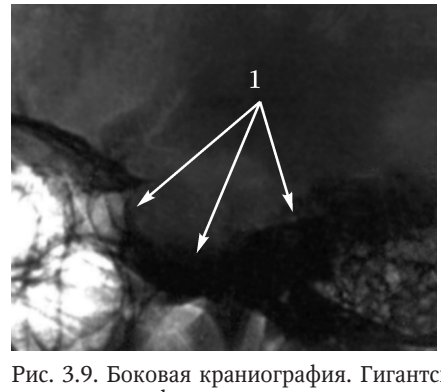


Рис. 3.9. Боковая краниография. Гигантская аденома гипофиза с тотальным вариантом роста:
1 — деструкция и расширение всех границ седла

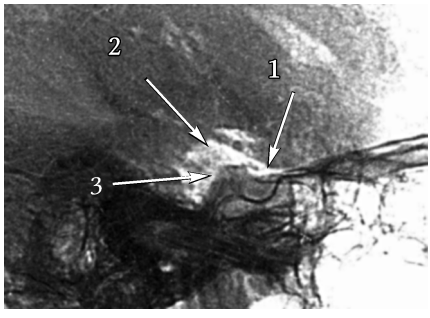


Рис. 3.10. Пневмоцистернография в норме:
1 — хиазмальная и супраселлярная цистерны; 2 — межножковая цистерна; 3 — премостовая цистерна

(«срезы» на уровне передних наклоненных отростков), а также на аутотомограммах. На боковых пневмоцистернограммах и сагиттальных томограммах иногда прослеживается вилообразной формы дефект в воздушной тени цистерны, образуемый зрительными нервами и их перекрестом.

Сравнительно редко на пневмоцистернограммах бывает видна цистерна конечной пластинки в виде узкой полоски, слегка выгнутой книзу, расположенной под острым углом к хиазмальной цистерне, от которой она отделена арахноидальной оболочкой. В этой цистерне расположена переднесоединительная артерия.

Межножковая цистерна на боковых пневмоцистернограммах определяется в виде просветления треугольной формы. Основание треугольника сливается в заднем отделе с верхним краем цистерны моста и далее впереди с верхним краем спинки турецкого седла и его диафрагмой.

Для диагностики опухолей ХСО также важна оценка медиальной цистерны мозга. Она хорошо видна на боковой пневмоцистернограмме в виде светлого участка шириной 5—12 мм, располагающегося слегка косо и параллельно верхнему краю пирамидки височной кости, прикрывающему задний отдел цистерны. Верхний край цистерны касается спинки турецкого седла в виде светлой ровной линии. За спинкой седла цистерна сливается с межножковой цистерной. В норме на боковых цистернограммах нередко прослеживается линейный дефект вдоль воздушной тени цистерны, обусловленный расположением основной артерии. Все три цистерны (хиазмальная, межножковая, моста) на боковых пневмоцистернограммах образуют хорошо различимую тень в виде буквы Т.

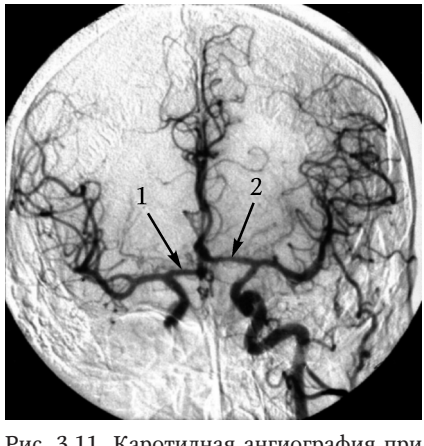


Рис. 3.11. Каротидная ангиография при опухоли гипофиза:
1 — нормальное положение левой передней мозговой артерии (ПМА); 2 — правая ПМА приподнята и смещена кверху

Пневмоцистернография часто бывает информативна при супра- и ретроселлярном росте АГ. Поднимающаяся под влиянием опухоли диафрагма турецкого седла приводит к нарушению ликвородинамики, при этом межножковая и хиазмальная цистерны головного мозга на снимках не определяются, а контур диафрагмы четко контрастируется на рентгенограммах в виде купола.

Ангиография. В ряде случаев больным с АГ перед предстоящей операцией показано проведение ангиографии сосудов ХСО с целью определения проходимости сосудов, вовлеченных в опухоль гипофиза, определения супраселлярного роста, выявления интраселлярно расположенных аневризм и других сосудистых аномалий (рис. 3.11 и 3.12).

В литературе предлагаются многочисленные схемы измерения смещения сосудов головного мозга на ангиограммах. Мы приводим наиболее типичные практически значимые варианты рентгеноанатомии для обозначения смещенных участков внутричерепного отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей.

Супраклиноидная часть ВСА на прямой ангиограмме располагается различно: она может продолжаться вертикально вверх, косо кнаружи или сначала медиально, а затем кнаружи. Расстояние от срединной линии до этого сегмента артерии составляет около 9 мм.



Рис. 3.12. Каротидная ангиография при гигантской супрапараселлярной аденоме гипофиза:

1 — сдавление левой передней мозговой артерии; 2 — правая ПМА приподнята и смещена кверху и кнаружи; 3 — кавернозная часть левой ВСА оттеснена латерально, правая ВСА не контрастируется

Форма бифуркации зависит от типа сифона артерии. При одинарном сифоне бифуркация имеет Т-образную форму. При двойном сифоне проксимальные сегменты передней и средней мозговых артерий кажутся смещенными вниз. Это объясняется тем, что при двойном сифоне бифуркация располагается кзади от проксимальных отделов этих артерий и на прямом снимке создается впечатление о нижнем их смещении.

От сегмента Ml средней мозговой артерии отходят лентикулостриарные артерии, которые на ангиограммах представлены в количестве 4—8 ветвей. На прямой ангиограмме справа артерии имеют вид буквы *S*, слева — *S* в ее зеркальном изображении. Расстояние от средней линии черепа до середины самой медиальной ветви составляет около 22 мм, а до середины латеральной ветви — до 35 мм.

На прямых ангиограммах бывают видны медиальные стриарные артерии, отходящие в количестве 3—4 ветвей от сегмента А1 или устья передней мозговой артерии. Одна из этих ветвей (артерия Гюбнера) имеет больший диаметр и в своем пробеге расходится с передней мозговой артерией, проходя в дальнейшем сначала снаружи, а затем параллельно передней мозговой артерии.

Начальная часть основного ствола глазной артерии располагается перпендикулярно к сифону внутренней сонной артерии. Ширина просвета основного ствола глазной артерии составляет до 1,5 мм, а отдельных ее ветвей — 0,5—1 мм. Пещеристый синус на ангиограмме в аксиальной проекции располагается по бокам турецкого седла, имеет чаще овальную и реже — неправильную форму, внутренние контуры его ровные. Длина пещеристого синуса составляет 20—25 мм, ширина — до 10 мм. Расстояние между медиальными отделами пещеристых синусов равняется 15—20 мм. Иногда наблюдается отсутствие пещеристого синуса с одной стороны. Симметрично с обеих сторон в пещеристом синусе видны дефекты наполнения округлой формы, обусловленные кавернозной частью внутренней сонной артерии. В зависимости от вариантов расположения внутренней сонной артерии этот дефект находится ближе либо к наружной стенке, либо к внутренней и сравнительно редко располагается посредине синуса.

Это необходимо учитывать при измерении расстояния на ангиограммах между медиальной стенкой кавернозного синуса и дефектом, обусловленным внутренней сонной артерией.

Рентгеновское изображение пещеристого синуса соответственно двум формам анатомического строения чаще представлено двумя типами. При первом типе синус образуется одной или двумя полостями небольшой ширины. При другом типе он имеет форму сплетения, состоящего из вен разного диаметра. Передний межпещеристый синус прослеживается в передних отделах седла, задний — под задними наклоненными отростками.

Выделяют следующие вазографические признаки АГ: приподнятость передней соединительной артерии, а в случае макроаденомы — отсутствие ее контрастирования; изогнутость передней мозговой артерии выпуклостью в сторону, противоположную опухоли; деформация I ветви внутренней сонной (глазничной) артерии (см. рис. 3.11, 3.12).

Компьютерная томография. Внедрение в 70-е гг. XX в. КТ головного мозга дало возможность расширить топографо-анатомические представления и усовершенствовать классификацию АГ, а также решить многие диагностические и прикладные задачи: определение размеров опухоли, выбор оптимального хирургического доступа, планирование режима послеоперационного облучения, предупреждение рецидива заболевания (Гофман В. Р. [и др.], 1995). До разработки этого метода в клинике наблюдали, как правило, АГ значительных размеров при далеко зашедшей стадии заболевания, а микроаденома не выявлялась вообще. По этой причине в период до внедрения КТ и радиоиммунологического определения гормонов в крови зрительные нарушения отмечались почти у всех больных с данной формой патологии.

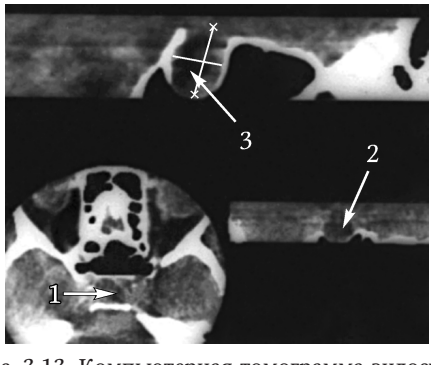


Рис. 3.13. Компьютерная томограмма эндосупраселлярной аденомы гипофиза с кистозным компонентом:
1 — КТ аденомы в аксиальной проекции; 2 — фронтальная реконструкция опухоли; 3 — сагиттальная реконструкция

На компьютерных томограммах оцениваются прямые и косвенные признаки опухоли. К прямым относятся очаговые изменения, отличающиеся по плотности от здоровых симметричных участков мозга. К сожалению, из-за близости костных образований и связанного с этим значительного количества артефактов даже в норме плотность интраселлярного содержимого может значительно колебаться (рис. 3.13 и 3.14).

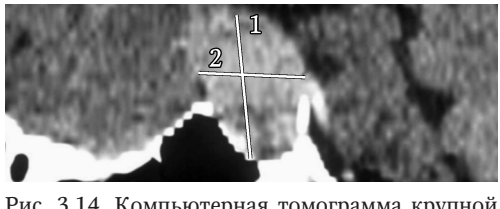


Рис. 3.14. Компьютерная томограмма крупной аденомы гипофиза с выраженным супраселлярным ростом (определение размеров новообразования на сагиттальной реконструкции):
1 — вертикальный размер; 2 — фронтальный размер

Новообразования дают участки как повышенной (белая зона), так и пониженной (темная зона) плотности. Если плотность опухоли не отличается от плотности окружающей ткани, то очаговые изменения не определя-

ются. Помимо степени плотности из прямых признаков оценивается величина опухоли, четкость ее границ, симметричность и преимущественное направление роста (рис. 3.15).

К косвенным изменениям относится смещение срединных структур, что характерно для гигантских опухолей (серп, эпифиз, прозрачная перегородка и др.), изменение положения, формы, размеров желудочковой системы и цистерн. При аденомах гипофиза КТ позволяет уточнить их размеры, неоднородность, выявить кисты и участки кровоизлияния в опухоли, а кроме того, уточнить степень распространения аденомы за пределы турецкого седла, в частности, супра- и параселлярно (рис. 3.16). Известно, что параселлярное разрастание аденомы на компьютерной томограмме обнаруживается раньше и при меньших ее размерах, чем при каротидной ангиографии, что имеет значение при планировании хирургического и лучевого лечения (Самотокин Б. А., Хилько В. А., 1985).

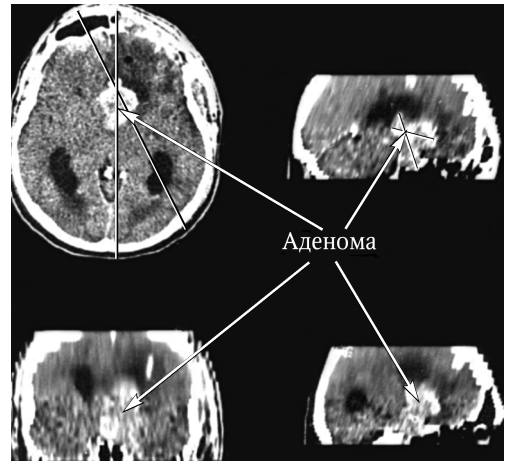


Рис. 3.15. Компьютерная томография гигантской аденомы гипофиза с тотальным вариантом роста, разрушением диафрагмы седла, распространением в третий и правый боковой желудочки

Следует особо отметить возможности КТ при диагностике феномена «пустого» турецкого седла (рис. 3.17). При этой форме патологии пациенты имеют симптоматику аденомы гипофиза с различным характером секреторной актив-

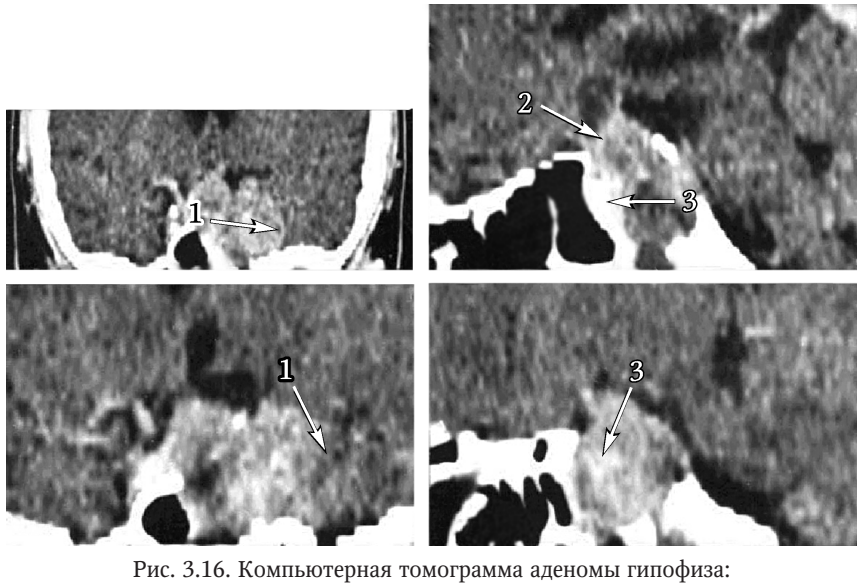


Рис. 3.16. Компьютерная томограмма аденомы гипофиза:
1 — параселлярный рост опухоли; 2 — супраселлярный рост опухоли; 3 — участки кровоизлияния в опухоль

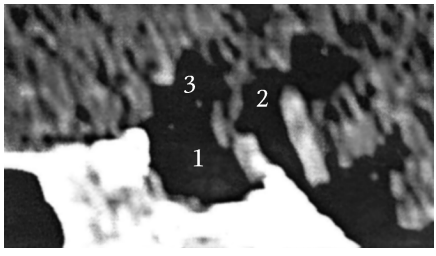


Рис. 3.17. Компьютерная томограмма при синдроме «пустого» турецкого седла:
плотность интраселлярного содержимого (1) аналогична содержимому премостовой (2) и супраселлярной (3) цистерн и соответствует ликвору

ности. До введения в практику КТ эти больные нередко подвергались необоснованному оперативному вмешательству.

С применением КТ стало возможным выявление микроаденом гипофиза размером менее 10 мм (рис. 3.18, 3.19), при которых традиционные рентгенологические методы исследования изменений в турецком седле не обнаруживают. Появление КТ позволило увеличить процент выявляемости микроаденом гипофиза до 60—70 %.

Однако, несмотря на применение в последние годы современных компьютерных томографов, проблема диагностики микроаденом при КТ до конца не решена. Компьютерная томография не позволяет дифференцировать небольшие патологические новообразования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности ликвора или нормальной мозговой ткани. Сложности трактовки получаемой информации при компьютерной томографии ХСО обусловлены целым рядом объективных причин. Близость костных образований дает значительное количество наводок и артефактов, большое разнообразие форм строения ХСО затрудняет трактовку получаемой информации. Богатая васкуляризация гипофиза, наличие в непосредственной близости кавернозных синусов, внутренних сонных артерий и вилизиева круга не позволяют рассчитывать на достоверную информацию при внутривенном усилении.

Существующее ранее мнение о неизбежности накапливания контраста опухолью и «относительной интактности» гипофиза при контрастировании в настоящее время не выдерживает никакой критики. Более того, значительное количество диагностических ошибок полностью опровергает существующий постулат. Таким образом, малые размеры микроаденом и имеющиеся объективные недостатки получаемой информации не позволяют в настоящее время считать КТ оптимальным методом диагностики этой патологии. Кроме того, лучевая нагрузка на пациента ограничивает многократное использование КТ для длительного динамического исследования.



Рис. 3.18. Компьютерная томограмма микроаденомы гипофиза при сагиттальной реконструкции



Рис. 3.19. Компьютерная томограмма микроаденомы гипофиза при фронтальной реконструкции

Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография позволила значительно улучшить выявляемость опухолей гипофиза. С внедрением МР-томографии точность диагностики АГ возросла до 87 %, а с появлением МР-томографов нового поколения, обладающих пакетом программ, позволяющих получать динамическое изображение в условиях болюсного введения парамагнетиков, точность диагностики достигла 98—99 %. В настоящее время МР-томография становится решающим методом в распознавании аденом гипофиза и дифференциальном диагнозе их с другими новообразованиями.

Неоспоримым преимуществом МРТ является возможность визуализации гипофиза в трех и более проекциях. Чаще используются фронтальная (80 %), сагиттальная (60 %) и аксиальная (10 %) проекции. Наиболее информативны при МРТ исследования турецкого седла в сагиттальной и фронтальной проекциях, позволяющие точно оценить распространенность процесса по отношению к гипофизу.

Нормальный гипофиз на МР-изображениях имеет очертания эллипса и размеры 3—8 мм у женщин (до 10 мм во время беременности) и до 7 мм у мужчин. Верхняя граница гипофиза обычно плоская, но у 21 % женщин детородного возраста она может быть выпуклой и симулировать объемный процесс. Воронка гипоталамуса обычно хорошо выявляется на фронтальных томограммах в виде небольшого вертикального сигнала. Костные структуры черепа дают сигнал повышенной интенсивности, а просвет сонных артерий и ликворопроводящая система характеризуются сигналом низкой интенсивности.

На современных МР-томографах высокой мощности (1,0—1,5 Тл) можно четко визуализировать хиазму зрительных нервов, сонные артерии и другие образования ХСО (рис. 3.20).

Показаниями к проведению МРТ селлярной области являются: подозрение на объемный процесс в гипофизе; необходимость уточнения анатомических

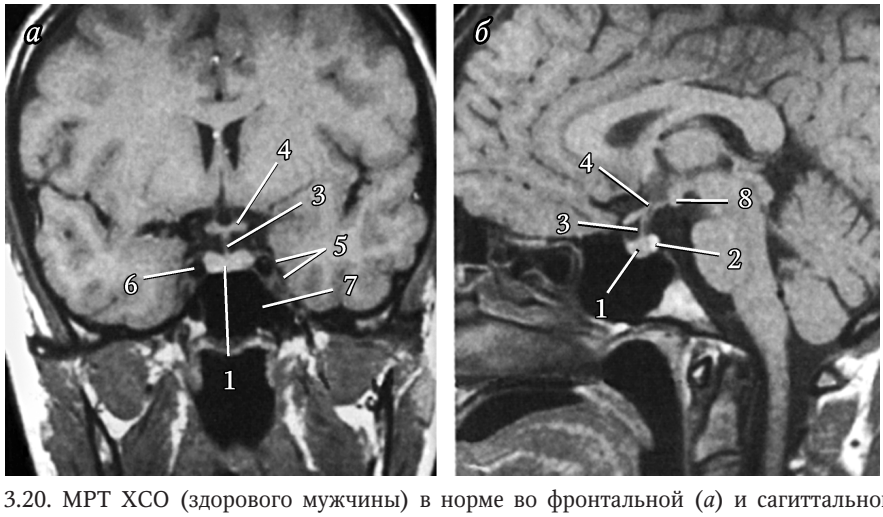


Рис. 3.20. МРТ ХСО (здорового мужчины) в норме во фронтальной (*а*) и сагиттальной (*б*) проекциях:

1 — аденогипофиз; 2 — нейрогипофиз; 3 — воронка гипофиза; 4 — хиазма зрительных нервов; 5 — кавернозный синус с интракавернозной частью внутренней сонной артерии; 6, 7 — клиновидная пазуха; 8 — мамиллярные тела

взаимоотношений селлярных и параселлярных структур, особенно при решении вопроса об оперативном лечении; сомнительные результаты, полученные при исследовании гипофиза методом КТ (артефакты, подозрение на наличие «пустого» турецкого седла, необычное положение хиазмы и воронки гипоталамуса и др.); динамическое наблюдение на фоне проводимой терапии; подозрение на наличие некроза, кистозной дегенерации гипофиза или кровоизлияния в него.

Наилучшие результаты при визуализаций ХСО с помощью МРТ достигаются на Т1 взвешенных изображениях. Нейрогипофиз дает более интенсивный сигнал, чем аденогипофиз. Сигнал последнего практически идентичен по интенсивности сигналу серого вещества головного мозга. На Т2 взвешенных томограммах эти различия не столь четки.

При характеристике АГ, визуализированных с помощью МР-томографии, используют такие признаки, как размеры и характер контуров опухоли, расположение гипофиза по отношению к окружающим его структурам (кавернозному синусу, сонным артериям, хиазме, дну III желудочка, воронке гипоталамуса), смещение последних, однородность МР-сигнала от аденогипофиза. Т1 взвешенное изображение используется для первичного выявления макроаденом гипофиза, а Т2 взвешенное изображение — для получения более точной информации о структуре опухоли и ее взаимоотношениях с нейроваскулярными и костными образованиями.

Для визуализации микроаденом используют как прямые, так и косвенные признаки. К непрямым симптомам микроаденомы относят асимметричность верхнего контура аденогипофиза, асимметричное опущение дна, смещение воронки гипофиза (рис. 3.21 и 3.22).

Что же касается прямых признаков микроаденомы, то, несмотря на их вариабельность, точность магнитно-резонансной диагностики чрезвычайно высока. Один из прямых признаков микроаденомы — гетерогенность аденогипофиза с наличием очага пониженной (чаще) или повышенной интенсивности сигнала. Но тем не менее, несмотря на магнитно-резонансные критерии опухоли, диагноз микроаденомы должен в первую очередь основываться на клинических и эндок-

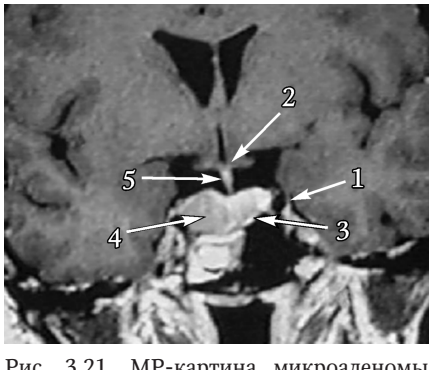


Рис. 3.21. МР-картина микроаденомы гипофиза:

1 — внутренняя сонная артерия; 2 — хиазма; 3 — гипофиз; 4 — микроаденома; 5 — смещенная вправо воронка гипофиза

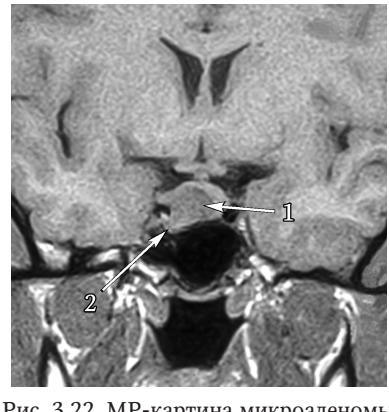


Рис. 3.22. МР-картина микроаденомы гипофиза:

1 — микроаденома; 2 — асимметричное опущение дна седла

ринологических данных и верифицироваться с помощью метода МР-томографии.

При МР-томографии нормальная ткань аденогипофиза имеет гомогенный характер и изоинтенсивные характеристики с белым веществом мозга. Микроаденомы обычно имеют увеличенные времена релаксации и проявляются на Т1 взвешенных томограммах как зоны со сниженным по сравнению с остальной тканью аденогипофиза сигналом. На Т2 взвешенных томограммах это — зоны с повышенным сигналом. Иногда указанные изменения могут быть слабо выраженными. Чувствительность Т1 взвешенных томограмм выше, чем томограмм, взвешенных по Т2. В трудных случаях для верификации ситуации используют внутривенное введение контрастного вещества для МРТ (омнискан, магневист). Большинство микроаденом накапливают контраст значительно медленнее, чем высококровоснабжаемый аденогипофиз. Поэтому на постконтрастных срезах важна оценка во времени, иначе границы между опухолью и гипофизом могут стираться. Наиболее эффективным является болюсное динамическое сканирование, позволяющее точно дифференцировать микроаденому (рис. 3.23).

Диагностика больших аденом при современной МР-визуализации не представляет особых сложностей. Более интересна проблема дифференциальной диагностики макроаденомы с другими патологическими процессами в ХСО. При относительно небольших размерах опухоль занимает собой только полость турецкого седла. Однако в абсолютном большинстве случаев макроаденомы имеют экстраселлярное распространение. В таких случаях важно определить распространенность процесса и его отношение к образованиям околоселлярной области: хиазме, зрительным нервам, ВСА, кавернозному синусу и др. Это необходимо для выбора оптимального хирургического доступа к опухоли: транскраниального, трансназального или комбинированного.

Большинство макроаденом имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал на Т1 взвешенных томограммах и слабо гиперинтенсивный — на Т2 взвешенных томограммах. Структура опухоли, как правило, гетерогенна. Следует отметить, что дифференцировка различных типов аденом гипофиза по их гормональной активности на основе их МР-проявлений невозможна.

В типичных случаях МРТ выявляет объемный процесс, исходящий из турецкого седла, изо- или слабогипоинтенсивный на Т1 томограммах, сдавливающий нормальную гипофизарную ткань, сигнал от которой более высокой интенсивно-

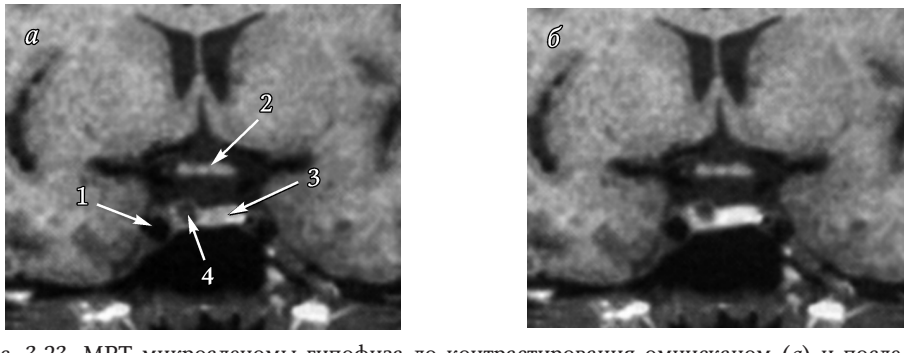


Рис. 3.23. МРТ микроаденомы гипофиза до контрастирования омнисканом (*а*) и после контрастирования (*б*):
1 — сонная артерия; 2 — хиазма; 3 — гипофиз; 4 — микроаденома

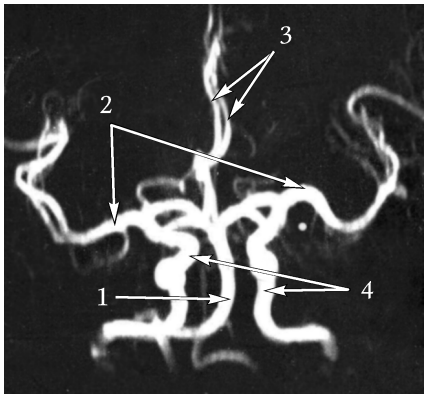


Рис. 3.24. МР-ангиография:
1 — основная артерия; 2 — средние мозговые артерии; 3 — передние мозговые артерии; 4 — внутренние сонные артерии

сти. Во многих случаях АГ полностью заполняет седло, а в ряде случаев нормальная ткань гипофиза настолько сдавлена, что может вообще не определяться.

Современные возможности МРТ по прямой визуализации кавернозной части внутренних сонных артерий, так же как средних и передних мозговых артерий, делают ненужной предоперационную ангиографию для диагностики смещения этих сосудов аденомой гипофиза (рис. 3.24).

Распространение вверх в супраселлярную цистерну особенно наглядно верифицируется на сагиттальных Т1 взвешенных томограммах из-за высокой контрастности аденом и гипоинтенсивного сигнала от ликвора. Опухоль с супраселлярным распространением имеет типичный вид восьмерки. Наилучшая демонстрация хода зрительных нервов, хиазмы и трактов в их взаимоотношениях с опухолью достигается на фронтальных и аксиальных Т1 взвешенных томограммах (рис. 3.25).

Частым феноменом является параселлярный рост с компрессией кавернозных синусов. Но по сравнению с супраселлярным распространением такой характер роста хуже визуализируется на МРТ. Во многих наблюдениях на коронарной проекции МРТ видно распространение опухоли выше или ниже кавернозного участка сонных артерий, но вместе с тем невозможно определить, инвазирует ли аденома кавернозный синус или только сдавливает его (рис. 3.26, 3.27).

С другой стороны, боковая стенка кавернозного синуса является надежным ориентиром, она относительно толстая и хорошо визуализируется на МРТ. Асимметричное увеличение одного из кавернозных синусов хорошо коррелирует и является четким признаком инвазии кавернозного синуса опухолью,

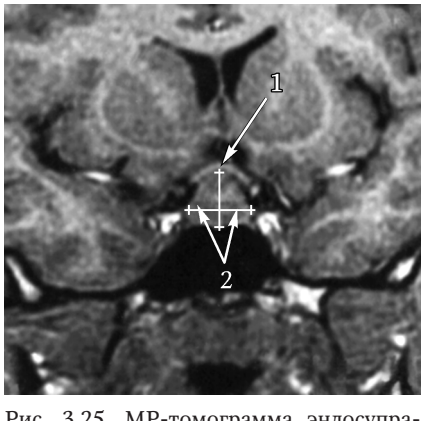


Рис. 3.25. МР-томограмма эндосупраселлярной аденомы гипофиза:
1 — хиазма, смещенная кверху; 2 — хиазма, компремированная опухолью

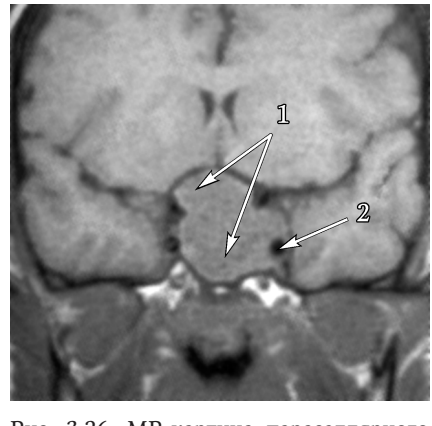


Рис. 3.26. МР-картина параселлярного роста аденомы гипофиза (1) с обрастанием сонной артерии (2)

так же как и чрезвычайно высокий уровень пролактина в сыворотке крови (более 1000 нг/мл).

Важно отметить, что, несмотря на частую встречаемость параселлярного распространения опухоли и инвазию кавернозных синусов, сдавление, или окклюзия, кавернозной части внутренней сонной артерии практически не наблюдается. Это четкий дифференциальный критерий для отличия ее от менингиом и других новообразований.

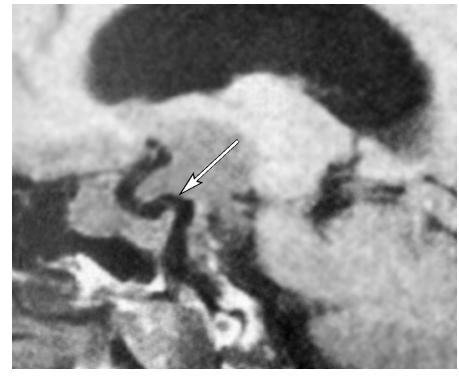


Рис. 3.27. МР-картина крупной аденомы гипофиза, в толще которой хорошо визуализируется сонная артерия (указана стрелкой)

Инфраселлярный рост АГ четко виден на МР-томограммах на фоне низкого сигнала от содержимого клиновидной пазухи. Распространение в толщу ската также хорошо видно на фоне высокого сигнала от костных структур (рис. 3.28).

Большие аденомы гипофиза часто сопровождаются кистозной дегенерацией или кровоизлияниями, что на Т1 взвешенных томограммах можно наблюдать как участок пониженной интенсивности для кисты и повышенной интенсивности для крови. Сигнал от кистозной жидкости, как правило, отличается по своим характеристикам от ликвора в супраселлярных цистернах и желудочке. Связано это с более высокой концентрацией белка в кистозной жидкости. Иногда в полости кисты наблюдается эффект седиментации.

При контрастном усилении макроаденома относительно быстро накапливает контрастное вещество. Контрастирование носит выраженный гетерогенный характер с лучшей визуализацией внутреннего строения опухоли. При этом облегчается распознавание супраселлярного компонента опухоли и хиазмы зрительных нервов, в то время как вследствие одновременного контрастирования кавернозных синусов и опухоли может быть затруднено распознавание ее параселлярного распространения. В этой ситуации помогает болюсное динамическое сканирование.

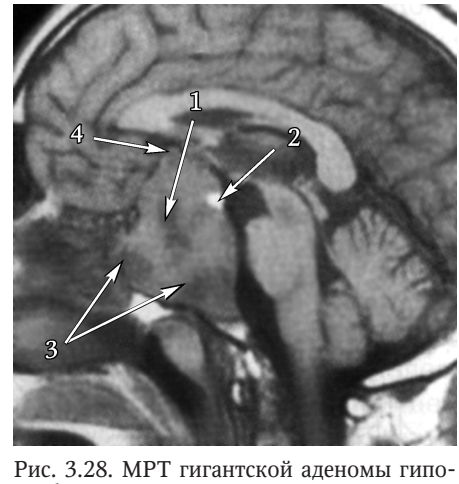


Рис. 3.28. МРТ гигантской аденомы гипофиза с тотальным вариантом роста:

1 — мелкие кисты в составе опухоли; 2 — участок кровоизлияния в опухоль; 3 — прорастание новообразования в клиновидную пазуху и клетки решетчатого лабиринта; 4 — врастание опухоли в дно третьего желудочка

Таким образом, следует сделать вывод, что МРТ — метод выбора для диагностики как микроаденом гипофиза, так и больших опухолей ХСО. По данным большинства исследователей, эффективность МР-диагностики микроаденом гипофиза значительно выше, чем при использовании КТ. Достаточно хорошо визуализируются микроаденомы размером 4—10 мм,

а по данным некоторых исследователей, МР-томография позволяет визуализировать расположения микроаденом даже размером 1—3 мм. Информативность МРТ значительно повышает использование парамагнитных контрастных веществ.

В настоящее время при диагностике опухолей гипофиза могут использоваться позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов, однако диагностическая значимость данных методов исследования пока недостаточно определена и требует дальнейшего изучения.

Дифференциальная диагностика КНАГ. Дифференциальную диагностику КНАГ необходимо проводить с другими опухолями гипоталамо-гипофизарной области: краниофарингиомами, глиомами, гемангиомами, дисгерминомами, гамартомами, ганглионевриномами, нейробластомами, саркомами, лимфомами, плазмоцитомами, эпендимомами, липомами, медуллобластомами, коллоидными и дермоидными кистами.

Краниофарингиома, гипоталамическая опухоль, исходящая из кармана Ратке, обычно развивается в детском и юношеском возрасте. Клинически проявляется, как и КНАГ, в виде хиазмального синдрома, гипопитуитаризма, задержки физического и полового развития и, реже, симптомов внутричерепной гипертензии. Доминирующий клинический синдром в значительной степени определяется локализацией опухоли, которая может располагаться в гипоталамусе, III желудочке, гипофизе, турецком седле.

Краниофарингиомы часто содержат кистозные включения. Это наиболее частая супраселлярная опухоль у детей. С определенной долей вероятности диагноз может быть поставлен после рентгенологического (включая КТ) и особенно ЯМР-томографического исследования. Однако точный этиологический диагноз может быть установлен при гистологическом исследовании только после удаления опухоли. Данное положение в полной мере относится и к другим доброкачественным опухолям гипоталамо-гипофизарной области (глиомам, дисгерминомам, гамартомам, эпендимомам, липомам, гангалионевриномам) и кистам. В некоторой степени исключением могут являться гемангиомы, встречающиеся обычно у детей до 2 лет и имеющие достаточно характерную ЯМР-томографическую картину.

Злокачественные новообразования (саркомы, медулло- и нейробластомы) характеризуются быстрым ростом, бурным развитием клинических синдромов (внутричерепной гипертензии, зрительных расстройств и гипофизарных нарушений), появлением отдаленных метастазов. Этиологический диагноз нередко ставится при проведении аутопсии. Плазмоцитомы необычайно редко имеют первичный очаг в турецком седле, как правило, симптомы опухоли гипоталамо-гипофизарной области проявляются на фоне множественных очагов деструкции в костях черепа, ребер и др.

Лечение. Клинически нефункционирующие микроаденомы гипофиза, не вызывающие гипопитуитаризма и гиперпролактинемии, не требуют немедленных лечебных мероприятий, так как значительная их часть при многолетнем наблюдении не демонстрирует признаков роста, а в некоторых случаях отмечается уменьшение размеров опухоли (Molitch M. E., 1998). В отношении нефункционирующих макроаденом считается, что сам по себе размер опухоли является определенным свидетельством способности аденомы к прогрессирующему росту.

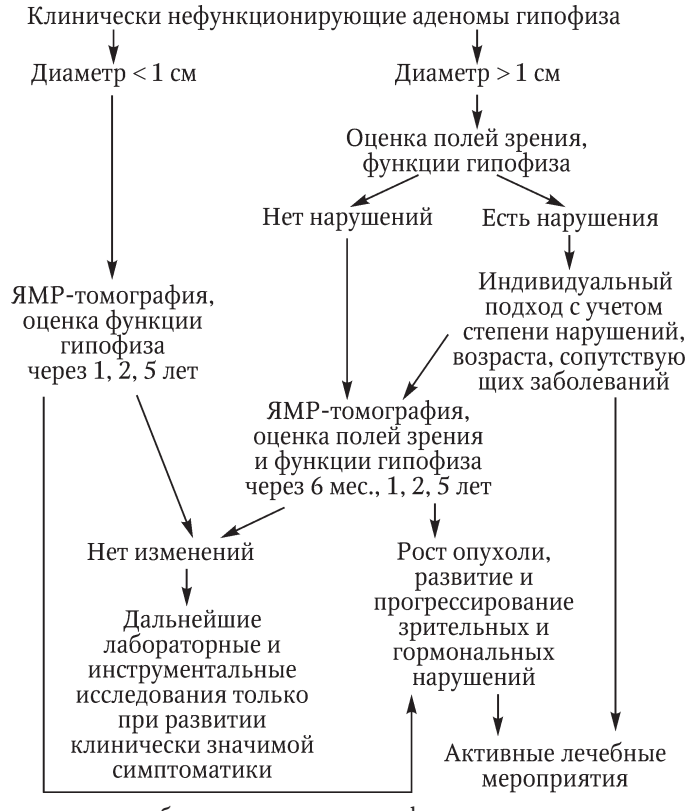


Рис. 3.29. Алгоритм ведения больных клинически нефункционирующими аденомами гипофиза

Вместе с тем при отсутствии зрительных расстройств и снижения тропных функций аденогипофиза вопрос об активных лечебных вмешательствах также может решаться в ходе динамического наблюдения за пациентом. Более активная врачебная тактика должна быть применена к больным, возраст которых и наличие факторов риска ишемической болезни сердца не исключает проведения в недалеком будущем коронарографии либо развития острого коронарного синдрома, поскольку гепаринотерапия, предпринимаемая в таких случаях, иногда приводит к аноплексии аденомы с развитием острой гипофизарной недостаточности и мозговой симптоматики.

На рис. 3.29 приводится алгоритм ведения пациентов с КНАГ по M. E. Molitch (1998) в нашей модификации. Активные лечебные мероприятия при КНАГ включают в себя хирургическое лечение, лучевую терапию либо сочетание обоих методов. В литературе имеются сообщения об уменьшении размеров КНАГ под влиянием терапии аналогами соматостатина и агонистами дофамина, поскольку часть КНАГ имеют соматостатиновые и дофаминовые рецепторы. Однако положительного эффекта при медикаментозном лечении удается добиться не более чем у 10 % больных. Кроме того, в отличие от больных с гормонально-активными аденомами у лиц с КНАГ невозможно провести фармакологические тесты, которые позволяли бы оценить перспективность медикаментозного лечения. В связи с этим лечение октреотидом и агонистами дофаминовых рецепто-

ров не нашло широкого применения в терапии нефункционирующих аденом гипофиза.

В настоящее время ведущим методом лечения КНАГ является хирургический. Наиболее распространенная операция — транссфеноидальная селективная аденомэктомия. Это вмешательство первоначально использовалось для удаления микроаденом гипофиза, однако в связи с прогрессом нейрохирургической техники в настоящее время большинство макроаденом также удаляется с помощью транссфеноидального доступа. В некоторых случаях используется супраорбитальный доступ, однако данное оперативное вмешательство связано со значительно большим процентом осложнений. Очень редко для удаления гигантских аденом гипофиза осуществляют фронтальный доступ с трепанацией лобной кости и травматизацией лобных долей головного мозга. Более подробно хирургические аспекты лечения аденом гипофиза описаны ниже.

Удаление аденомы (или большей ее части) устраняет компрессию перекреста зрительного нерва, что приводит к уменьшению дефекта полей зрения или, по крайней мере, к стабилизации процесса. Регрессируют явления внутричерепной гипертензии, если таковые имелись до операции. В значительной части случаев восстанавливаются тропные функции гипофиза, а также ликвидируется гиперпролактинемия (табл. 3.5).

Важным является вопрос о частоте рецидивов КНАГ после хирургического лечения. Неблагоприятными прогностическими факторами в отношении рецидива опухоли являются ее неполное удаление и инвазивный рост. Так, при неполном иссечении аденомы рецидивы в ближайшие годы после операции отмечаются в 25—50 % случаев. В случае радикального удаления вероятность рецидива уменьшается более чем вдвое и составляет 11—21 %. Очевидно, что оценка полноты иссечения КНАГ весьма важна для прогноза в отношении рецидивирования опухоли. Оптимальным методом оценки радикальности аденомэктомии считается ЯМР-томография, которую следует проводить не ранее чем через 3—4 месяца после хирургического вмешательства, поскольку послеоперационный отек и асептическое воспаление могут существенно исказить результаты исследования и привести к ложноположительным результатам.

Послеоперационная радиотерапия снижает количество рецидивов до 3—27 %. В исследовании I. Ciric [et al.] (1986) показано, что проведение лучевой терапии после удаления аденомы гипофиза снизило число рецидивов с 50 до 10 % при нерадикальной и с 21 до 0 % при радикальной операции. Впрочем, следует отметить, что I. Ciric [et al.] (1986) оценивали результаты лечения больных с различными аденомами гипофиза, среди которых КНАГ составляли одну треть.

Таблица 3.5

Восстановление функций аденогипофиза после удаления аденом

Функция	Процент нормализации		
	Монреаль, 1991	Кливленд, 1986	Хиросима, 1995
Дефицит ФСГ/ЛГ	11	32	13
Дефицит АКТГ	41	38	73
Дефицит ТТГ	14	57	67
Гиперпролактинемия	—	58	85

Завершая оценку результатов хирургического лечения КНАГ, необходимо привести мнение группы экспертов (Melmed S. [et al.], 2002), которое относится к хирургии соматотропином, однако в значительной мере, по-видимому, может быть распространено на лечение КНАГ. Так, эксперты отмечают, что мастерство и личный опыт хирурга являются важнейшим фактором, определяющим исход операции. Предполагается, что хороших результатов хирургического лечения аденом гипофиза можно ожидать в том случае, если хирург провел не менее 100 подобных операций при хирургической активности более 25 операций в год.

Лучевая терапия аденом гипофиза ведет свою историю с 1909 г., когда J. Beclere впервые опубликовал результаты успешной рентгенотерапии, проведенной 16-летней девушке, страдавшей акромегалией и гигантизмом, у которой рентгенологически было выявлено увеличение турецкого седла (Barcelo B. [et al.], 1998). Облучение проводилось один раз в неделю в течение 10 недель и привело к значительному уменьшению головных болей и улучшению зрения.

В настоящее время различные методы лучевой терапии используются либо в комбинации с хирургическим лечением, либо как самостоятельный вид лечения у пациентов, по тем или иным причинам отказывающихся от операции.

Наиболее распространенным и давно используемым методом является фракционное чрескожное мегавольтное гамма-облучение. Проводится 20—25 сеансов терапии в суммарной дозе 40—45 Гр. Тот факт, что радиочувствительность большинства аденом гипофиза не слишком сильно отличается от радиочувствительности окружающих тканей, потребовал разработки новых технологий, позволяющих более избирательно воздействовать на опухолевую ткань при минимальном облучении окружающих гипофиз анатомических образований. Так появились методы, названные «радиохирургическими», основанные на использовании кобальтовых источников (гамма-нож), линейных ускорителей (линак-хирургия), циклотронов (протонотерапия, терапия ионами гелия). Последний метод, несмотря на высокую эффективность, не получил широкого распространения из-за малого количества циклотронов в мире и дороговизны. Следует отметить, что в ряде городов России, в том числе в Санкт-Петербурге, циклотроны имеются и протонотерапия в нашей стране успешно используется уже многие годы.

В установке для гамма-хирургии используется ^{201}Co источник. Избирательность воздействия на аденому гипофиза достигается перемещением коллиматоров и компьютерной регулировкой интенсивности излучения каждого из них. При проведении сеанса гамма-хирургии пациент и источники должны быть неподвижными. При использовании линейных ускорителей конвергенция излучения в зоне аденомы достигается с помощью одновременного вращения как источников излучения, так и кушетки с пациентом. Прецизионность облучения при линак-хирургии сопоставима с методикой гамма-ножа, однако линак-хирургия значительно дешевле и получила более широкое распространение. Фракционная стереотактическая радиотерапия (как гамма-нож, так и линак-хирургия) соединяет в себе преимущества радиохирургии и традиционной гамма-терапии.

Эффективность лучевой терапии, проводимой после хирургического лечения, считается доказанной. Что касается отдаленных результатов лучевой терапии КНАГ как монотерапии в отношении регресса аденом, то они в литературе представлены недостаточно для того, чтобы делать обобщающие выводы.

Значительно полнее изучены побочные эффекты радиотерапии, которые делятся на острые, ранние и поздние. Наименее клинически значимыми являются острые осложнения, которые появляются непосредственно во время курса облучения и нехарактерны для аденом гипофиза вследствие малых полей облучения. Они включают в себя воспаление кожи и эпиляцию в зоне воздействия радиации, продолжающиеся от 6 до 12 мес., а также головную боль, тошноту и субфебрилитет, объясняемые локальным радиационным отеком. В некоторых случаях могут иметь место преходящие расстройства обоняния и вкуса.

Среди ранних осложнений, появляющихся вскоре после окончания лучевой терапии, наиболее частым является серозное воспаление среднего уха (у 5 % больных), проходящее без самостоятельного лечения. Некоторыми авторами описаны преходящая сомноленция, тошнота и даже летаргия. Нередко отмечается повышение утомляемости и снижение внимания, наблюдающиеся в течение нескольких недель.

Поздние осложнения развиваются через несколько месяцев или лет после лучевой терапии. Их причинами считают сосудистые, пролиферативные и дегенеративные изменения с периваскулярной или паренхиматозной пролиферацией коллагена. Среди поздних осложнений описывают потерю зрения, поздний некроз мозга, гипопитуитаризм, нейрокогнитивные расстройства и индуцированные радиацией злокачественные опухоли.

Потеря зрения наблюдается у 1,2—2 % лиц, облученных по поводу аденомы гипофиза. Это осложнение может наблюдаться в период от 5 мес. до 7 лет после лучевой терапии. Основной причиной данного осложнения считаются сосудистые изменения, происходящие в зрительных трактах и зрительном перекресте, на которые приходится практически такая же доза облучения, что и на аденому гипофиза. Вместе с тем нельзя исключить влияние давления на зрительный перекрест, а также фиброзных изменений в облученной области. Существует мнение, что угроза потери зрения минимальна при разовой дозе облучения 2 Гр, а при суммарной — не более 46 Гр. Однако данное положение не является бесспорным, поскольку описаны случаи развития слепоты при разовой дозе 1,8 Гр, а суммарной — 45 Гр.

Некроз вещества мозга после лучевой терапии аденом гипофиза наблюдается весьма редко, чаще после повторных курсов, когда суммарная доза может достигать 70—80 Гр и более. При КТ и ЯМР-томографии головного мозга в таких случаях выявляют расширение субарахноидального пространства, повреждение белого вещества в области желудочка, перивентрикулярное снижение плотности мозговой ткани, лакунарные повреждения в области базальных ганглиев, кортикальной и субкортикальной зонах. Клинически данное осложнение характеризуется расстройством личности, эмоциональной и интеллектуальной деградацией, ухудшением памяти, снижением двигательной активности. В тех случаях, когда аналогичные изменения развиваются у лиц без морфологической картины повреждения мозга, говорят о пострадиационных нейрокогнитивных расстройствах.

Довольно сложно оценить частоту радиационно обусловленного выпадения тех или иных тропных функций аденогипофиза, поскольку помимо радиации гипопитуитаризм может вызываться самой аденомой, а также хирургическим вмешательством на гипофизе. Проведенный некоторыми авторами (Tsang R. W. [et al.], 1994) анализ вклада различных факторов в формирование гипопитуита-

ризма у пациентов, получавших лучевую терапию, показывает, что облучение гипофиза может вызывать дефицит соматотропной функции в 18 %, гонадотропной — в 17, адренокортикотропной — в 20—40 и тиреотропной — в 26—29 % случаев.

Развитие внутричерепной опухоли вследствие лучевой терапии считается доказанным, если существует длительный интервал между облучением и формированием второй опухоли, при этом вновь развившаяся опухоль располагается в зоне облучения и гистологически отличается от первой опухоли, а также если частота этих неоплазий среди облученных выше, чем у общей популяции. При лучевой терапии аденом гипофиза зона головного мозга, подвергшаяся радиации, весьма мала. Видимо, этим объясняется тот факт, что риск развития вторичных опухолей у лиц, получавших лучевую терапию на область гипофиза, относительно невелик и составляет 1,7—1,9 % в течение 10 лет и 1,9—2,7 % в течение 15—20 лет после облучения (Barcelo B. [et al.], 1998).

Данные литературы об осложнениях лучевой терапии аденом гипофиза относятся к традиционным методам гамма-терапии. Что касается новых технологий, таких как гамма-нож и линак-хирургия, то их отдаленные результаты и последствия еще недостаточно изучены.

3.2.2. Соматотропные аденомы гипофиза

Соматотропные аденомы гипофиза (СТГ-продуцирующие, соматотропиномы) — это опухоли аденогипофиза, вызывающие клиническую картину акромегалии и/или гигантизма.

Акромегалия

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, вызванное избыточной секрецией гормона роста у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Распространенность. Распространенность акромегалии среди населения изучена недостаточно. Имеются сведения, что количество больных на 1 млн населения составляет 40 человек в Северной Англии (Nabarro J. D. N., 1987) и 69 — в Швеции (Bengtsson B.-A., 1988), причем заболеваемость составляет 0,033 %.

Этиология. Наиболее часто заболевание вызывается СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза, которые составляют около 30 % от всех хирургически удаленных аденом гипофиза. Размеры СТГ-продуцирующих аденом варьируют, при этом микроаденомы (диаметром менее 10 мм), аденомы среднего размера (диаметром от 10 до 20 мм) и макроаденомы (диаметром более 20 мм) встречаются с одинаковой частотой (Riedel M. [et al.], 1985). Моногормональные аденомы выявляются сравнительно редко — в 29 % случаев по данным M. Riedel [et al.] (1985).

Из других гормонов в аденомах гипофиза при акромегалии чаще всего встречается пролактин, несколько реже — лютеинизирующий, адренокортикотропный, фолликулостимулирующий и тиреотропный гормоны (Riedel M. [et al.], 1985). Иногда наблюдаются случаи семейной акромегалии, чаще всего связан-

ные с синдромом множественных эндокринных опухолей I типа, характеризующимся аутосомно-доминантным типом наследования. СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза выявляются у 10 % таких больных. Вместе с тем имеются описания семейных эозинофильных аденом, наследуемых по аутосомнорецессивному типу и не сопровождающихся опухолями других эндокринных желез, однако эти наблюдения единичны.

Подавляющее большинство СТГ-продуцирующих аденом доброкачественные, хотя одна треть их обладает инвазивным ростом (Riedel M. [et al.], 1985). С 1904 г. по настоящее время описано пять случаев акромегалии, обусловленных аденокарциномой гипофиза с отдаленными метастазами (Mountcastle R. B. [et al.], 1985). В 1,2—1,7 % случаев акромегалия вызывается эктопической продукцией соматотропин-рилизинг-гормона (СТГ-РГ), опухолями поджелудочной железы, бронхиальным или диссеминированным карциноидом и крайне редко — феохромоцитомой (Dieguez C. [et al.], 1988). В литературе нет данных о возможности развития акромегалии вследствие избыточной гипоталамической секреции соматотропин-рилизинг гормона, за исключением сообщения о шести ганглиоцитомах гипоталамуса, в которых иммуногистохимически был выявлен СТГ-РГ. У всех шести больных имелась клиническая картина акромегалии (Dieguez C. [et al.], 1988). При этом в гипофизе возникает диффузная или мультифокальная гиперплазия ацидофильных клеток.

Патогенез акромегалии определяется двумя основными факторами: увеличением секреции СТГ и давлением аденомы гипофиза на окружающие ткани. Рост опухоли и сдавливание аденомой окружающих тканей приводит к атрофии гормонально-активных клеток адено- и нейрогипофиза, вследствие чего могут развиваться гипопитуитаризм, проявляющийся вторичной недостаточностью периферических эндокринных желез — мишеней тропных гормонов, и несахарный диабет. Прогрессирующий рост опухоли приводит к атрофии перекреста зрительного нерва, а также к повышению внутричерепного давления. Сдавление аденомой гипоталамуса в ряде случаев ведет к развитию ожирения, нарушений сна и терморегуляции.

Повышение уровня соматотропина приводит к усилению продукции инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Большие количества СТГ и ИФР-1 вызывают усиление синтеза белков, хондроитинсульфата и коллагена в тканях, что обусловливает рост хряща и увеличение размеров паренхиматозных органов (спланхомегалию). Кроме того, СТГ стимулирует липолиз и снижает чувствительность тканей к инсулину (контринсулярный эффект), а также способствует задержке в организме натрия, хлора и фосфатов. Указанные сдвиги обусловливают изменения в костной, сердечно-сосудистой, периферической нервной системах, коже, органах дыхания, эндокринной системе и обмене веществ, а также способствуют развитию некоторых злокачественных новообразований за счет анаболического эффекта соматотропина и ИРФ-1.

Со стороны опорно-двигательного аппарата наблюдается периостальный рост костей с их утолщением и непропорциональным увеличением. Происходит также патологический рост хрящей. Кожа утолщается, приобретая грубые складки, повышается плотность.

Важными являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличивается толщина стенок сердца и масса миокарда. В последующем к этому может присоединиться дилатация камер сердца с развитием так называемой

«акромегалической кардиомиопатии», характеризующейся недостаточностью кровообращения и различными нарушениями ритма и проводимости. В настоящее время доказано, что формирование акромегалической кардиомиопатии является непосредственным результатом длительно существующего избытка СТГ и ИРФ-1, тогда как артериальная гипертензия, сопутствующая ей ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет только способствуют более тяжелому течению акромегалической кардиомиопатии. Это подтверждается рядом фактов. Так, рецепторы СТГ в миокарде представлены в значительно большей степени, чем во многих других тканях. Что касается ИРФ-1, то он играет значительную роль в развитии гипертрофии миокарда. Кроме того, кардиомегалия у лиц с акромегалией имеется в 80—90 % случаев, что значительно превышает у них частоту артериальной гипертензии. Стадии развития акромегалической кардиомиопатии представлены на рис. 3.30.

Артериальная гипертензия выявляется у 30—60 % больных акромегалией. Причиной частого развития гипертензии при акромегалии считается задержка натрия в организме, пролиферация медии сосудов под влиянием избытка СТГ, повышение и нарушение суточного ритма функциональной активности ренин-альдостероновой системы. По мнению других авторов, повышение артериального давления наблюдается лишь у 20—30 % больных. Различия в частоте гипертензии при акромегалии, выявленные разными авторами, объясняются неодинаковой оценкой результатов измерения артериального давления. Так, многие исследователи диагностировали гипертензию только в том случае, если величина диастолического давления превышала 100 мм рт. ст., поэтому частота пограничной артериальной гипертензии не учитывалась (Fraser R. R. [et al.], 1989).

Несмотря на то что высокая частота гипертензии у лиц с акромегалией является общепризнанным фактом, до настоящего времени дискутируется вопрос,

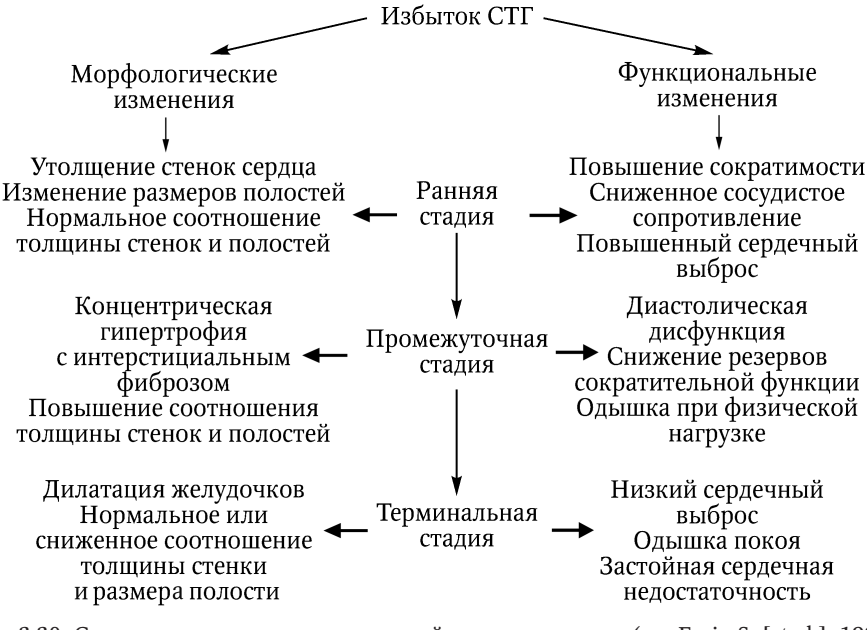


Рис. 3.30. Стадии развития акромегалической кардиомиопатии (по: Fazio S. [et al.], 1998)

является ли повышение артериального давления у этих больных следствием избыточной продукции соматотропного гормона. В литературе сообщается, что артериальная гипертензия может развиваться у больных акромегалией с нормальным уровнем соматотропного гормона в плазме крови, которые составляют 4,9 % от всех лиц с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза (Шустов С. Б. [и др.], 1997). Известно, что однократное введение СТГ, а также подкожная инфузия соматотропина в течение недели здоровым людям не вызывают у них повышения артериального давления (Fraser R. R. [et al.], 1989).

Вместе с тем результат длительной гиперсоматотропинемии у больных акромегалией может отличаться от эффекта кратковременных воздействий экзогенно вводимого СТГ. У значительной части лиц с акромегалией развивается гипертрофия миокарда и формируется гиперкинетический тип гемодинамики за счет увеличения частоты сердечных сокращений и минутного объема. Авторы отмечают, что гиперкинетическое кровообращение может приводить к развитию артериальной гипертензии у этих больных.

Однако ряд исследователей (Левина Л. И., 1989; Fraser R. R. [et al.], 1989) полагают, что основным гемодинамическим механизмом развития гипертензии у лиц с акромегалией является значительное увеличение общего и удельного периферического сосудистого сопротивления. Нельзя исключить, что у различных больных, а также на разных стадиях развития заболевания могут иметь место оба механизма повышения артериального давления. В настоящее время считается доказанным, что у больных акромегалией увеличены количество обменоспособного и общего натрия, калия, азота, фосфора и кальция, а также объем внеклеточной жидкости, причем лечение акромегалии приводит к уменьшению этих показателей пропорционально снижению уровня соматотропного гормона (Fraser R. R. [et al.], 1989).

L. L. Ng и D. J. Evans (1987) изучали содержание и обмен натрия в плазме крови и лейкоцитах больных акромегалией. Они выявили повышение содержания натрия в плазме крови обследованных лиц и увеличение АТФ-зависимого транспорта натрия в лейкоцитах. Транспорт натрия повышался также в лейкоцитах здоровых людей при инкубации их с СТГ. L. L. Ng и D. J. Evans (1989) полагают, что гиперсоматотропинемия у больных акромегалией приводит к задержке натрия и воды в организме и, таким образом, способствует развитию артериальной гипертензии у этих лиц.

J. A. McKhight [et al.] (1989) установили, что у больных акромегалией секреция предсердного натрийуретического гормона в состоянии покоя в горизонтальном положении тела не отличается от показателей у здоровых людей. Инфузия физиологического раствора привела к увеличению уровня натрийуретического полипептида у здоровых лиц, а у больных акромегалией содержание предсердного натрийуретического гормона не изменилось. Авторы делают вывод, что нарушение секреции натрийуретического гормона у больных акромегалией в ответ на нагрузку объемом может играть существенную роль в патогенезе гемодинамических и водно-электролитных нарушений при данном заболевании. Что касается секреции других вазоактивных гормонов, таких как катехоламины, глюко- и минералокортикоиды, ангиотензин, кальцитонин и тиреоидные гормоны, то она, по данным ряда авторов (Fraser R. R. [et al.], 1989), у лиц с акромегалией не нарушена.

Имеются данные (Шустов С. Б. [и др.], 2000), что у больных акромегалией, протекающей без артериальной гипертензии, сохраняется обычный суточный ритм содержания альдостерона в плазме крови, но у значительной части больных отсутствует циркадианный ритм АРП. Уровень альдостерона в течение суток положительно коррелирует с уровнем кортизола в плазме крови. Это дает основание считать, что у больных акромегалией нарушается регуляция суточной динамики секреции альдостерона, т. е. у лиц с данным заболеванием циркадианный ритм альдостерона зависит в основном от стимулирующего влияния АКТГ, а не ренин-ангиотензиновой системы, как у здоровых людей. Такая перестройка гормональной регуляции может иметь значение в развитии артериальной гипертензии у больных эозинофильной аденомой гипофиза, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В последние годы в литературе весьма широко обсуждается вопрос о роли инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии. J. A. O'Hare (1988) полагает, что инсулинорезистентность, развивающаяся у больных акромегалией вследствие гиперсоматотропинемии, может способствовать повышению АД при данном заболевании. Это предположение представляет значительный теоретический и практический интерес, однако причинно-следственная связь между чувствительностью тканей к инсулину и гемодинамикой до настоящего времени не доказана.

Важная роль в патогенезе артериальной гипертензии при акромегалии отводится морфологическим изменениям в сосудистой стенке под влиянием соматотропина (Fraser R. R. [et al.], 1989). В опытах, проведенных на культуре клеток, соматотропин и соматомедин С вызывали гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, а также утолщение эндотелиального слоя. Поскольку в кровеносных сосудах имеются рецепторы к СТГ и соматомедину С, можно полагать, что повышение уровня СТГ и соматомедина у больных акромегалией может вызывать аналогичные эффекты in vivo и приводить к сужению просвета сосудов. Известно, что сыворотка крови больных акромегалией стимулирует синтез ДНК в гладкомышечных элементах сосудов человека в значительно большей мере, чем сыворотка крови здоровых лиц. Л. И. Левина (1989) указывает, что гиперсекреция СТГ у больных акромегалией ведет как к усиленной пролиферации интимы и мышечной оболочки артериол и таким образом к увеличению периферического сосудистого сопротивления, так и к гиперволемии. По мнению Л. И. Левиной (1989), оба этих фактора обусловливают повышение артериального давления при акромегалии.

Весьма важным для клинической практики является вопрос об обратимости гемодинамических нарушений у больных соматотропными аденомами гипофиза. L. Thuesen [et al.] (1989) изучали состояние сердечно-сосудистой системы у 9 больных акромегалией до и через 6 и 12 мес. терапии октреотидом (сандостатин, SMS 201—995). Авторы установили, что через 12 мес. лечения на фоне снижения уровня СТГ на 62—66 % по сравнению с исходным у больных отмечалось снижение систолического и диастолического артериального давления, а также уменьшение толщины стенки левого желудочка. Однако L. Thuesen [et al.] (1989) обследовали больных с нормальным артериальным давлением и с пограничной артериальной гипертензией.

Данные других авторов, оценивавших влияние лечения акромегалии на течение артериальной гипертензии у больных, позволяют сделать вывод, что устра-

нение гиперсоматотропинемии приводит к снижению артериального давления примерно у половины больных (Fraser R. R. [et al.], 1989) или даже у меньшего процента лиц (Nabarro J. D. N., 1987). К сожалению, прогностические критерии обратимости артериальной гипертензии у больных акромегалией до настоящего времени не разработаны.

Таким образом, проблема патогенеза артериальной гипертензии у больных акромегалией далека от разрешения. Данные литературы о характере гемодинамических нарушений у лиц с соматотропными аденомами гипофиза, роли гиперсоматотропинемии и некоторых вазоактивных гормонов в повышении АД у таких больных весьма противоречивы. Это определяет необходимость проведения комплексных исследований сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных акромегалией в целях уточнения механизмов развития нарушений кровообращения при данном заболевании, оптимизации профилактических и лечебных мероприятий, а также разработки прогностических критериев течения артериальной гипертензии при акромегалии.

В клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии изучено состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у 16 больных акромегалией (Шустов С. Б., 1997). Диагноз акромегалии устанавливался на основании характерных для этого заболевания клинических признаков: огрубения черт лица, увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти, диастемы, гипертрофии мягких тканей лица, макроглоссии, укрупнения стоп и кистей, специфической формы грудной клетки, а также исследования уровня соматотропина в сыворотке крови, данных рентгенографии области турецкого седла и, по показаниям, компьютерной томографии гипофиза. У 13 больных диагностирована СТГ-продуцирующая макроаденома и у 3 — микроаденома гипофиза. У 6 больных диагноз верифицирован гистологически после аденомэктомии, выполненной в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии.

Больные были разделены на две группы, каждая из 8 пациентов. У лиц I группы отмечалась артериальная гипертензия I степени с непостоянным повышением артериального давления. У больных II группы наблюдалась стабильная гипертония более высоких степеней. Всем обследованным измерялись артериальное давление и показатели сердечного выброса, а в сыворотке и плазме крови определялось содержание ряда гормонов и физиологически активных веществ: СТГ, кортизола, альдостерона, дезоксикортикостерона, простагландина E_2 и др. Исследование проводилось в горизонтальном положении тела до и после антиортостаза — пробы, позволяющей оценить функциональные резервы депрессорных регуляторных механизмов.

Полученные результаты дают основание утверждать, что у больных акромегалией существуют два варианта гемодинамических и гормональных нарушений. Для первого варианта характерно нормальное АД, периодически повышающееся до величин, свойственных пограничной артериальной гипертензии. У таких больных выявляется гиперкинетический тип кровообращения, удельное периферическое сопротивление у них несколько снижено. Между артериальным давлением и минутным объемом имеется прямая зависимость, позволяющая заключить, что колебания АД у этих лиц определяются изменениями сердечного выброса. В основе формирования гиперкинетического типа гемодинамики у этой группы больных, по-видимому, лежит гиперсоматотропинемия, которая

обусловливает задержку воды в организме. Данное положение подтверждается тем, что между уровнем СТГ и показателями сердечного выброса у этих больных имеется статистически значимая положительная связь. Вазопрессин, усиливающий эффект соматотропина, вероятно, также принимает участие в увеличении объема циркулирующей плазмы и МО, что подтверждается результатами кластерного и регрессионного анализа.

Увеличение секреции ДОК у больных акромегалией с нормальным АД, возможно, является компенсаторной реакцией минералокортикоидного звена коры надпочечников в ответ на усиление реабсорбции воды и направлено на поддержание водно-электролитного гомеостаза. Вместе с тем в этой группе больных наблюдается снижение секреции $ПГЕ_2$ и нарушенная реакция коры надпочечников и простагландиновой системы на антиортостаз, что создает предпосылки для прогрессирования гемодинамических нарушений и развития артериальной гипертензии.

Второй вариант гемодинамических нарушений у больных акромегалией характеризовался стабильной гипертензией, гипо- или эукинетическим типом кровообращения и высоким периферическим сосудистым сопротивлением. Повышение АД у этих больных зависело от колебаний периферического сопротивления, о чем свидетельствовала положительная связь между показателями давления и УПС. В горизонтальном положении тела у этих больных не выявлено связей между гемодинамическими и гормональными показателями. После антиортостаза наблюдалась обратная зависимость между АД и уровнем T_3, секреция которого в это время оказалась сниженной. Отмечалась положительная связь артериального давления и уровня вазопрессина и $ПГЕ_2$, содержание которого после нагрузки было резко снижено и, видимо, не могло оказывать существенного влияния на гемодинамику. Можно полагать, что стабилизация гипертонии у лиц с акромегалией связана с повышением сосудистого сопротивления кровотоку вследствие пролиферации элементов интимы и медии сосудов под влиянием избытка СТГ. Определенную роль, по-видимому, играет угнетение секреции $ПГЕ_2$, который оказывает депрессорный эффект на сосудистую стенку, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (Ishimitsu T. [et al.], 1988).

Для выяснения, имеется ли стадийность гемодинамических нарушений у больных СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза или у этих лиц существует два независимых варианта сердечно-сосудистых расстройств, был проанализирован ряд клинических показателей. Не выявлено различий в длительности заболевания у лиц I и II групп (соответственно $5{,}0 \pm 1{,}4$ и $7{,}0 \pm 2{,}0$ года; $p > 0{,}05$). Масса тела также существенно не различалась в группах больных ($83{,}4 \pm 3{,}8$ и $82{,}9 \pm 5{,}0$ кг; $p > 0{,}05$). Больные II группы были старше лиц I группы ($51{,}5 \pm 4{,}1$ и $37{,}1 \pm 3{,}4$ года; $p < 0{,}05$). У 4 больных II группы повышение АД при первичном выявлении имело характер пограничной артериальной гипертензии. Из оставшихся 4 больных II группы у двоих артериальная гипертония не сопровождалась субъективными жалобами и была выявлена при случайном измерении АД, что не позволило оценить у них характер гипертензии в начале заболевания. По-видимому, у большинства больных СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза проявляется стадийность гемодинамических нарушений, а возраст является фактором, способствующим быстрому переходу лабильной артериальной гипертензии в стабильную гипертонию более высоких степеней.

Приводим наблюдения.

Больной Г., 26 лет, поступил в клинику с жалобами на увеличение размеров головного убора, надбровных дуг, скуловых костей, утолщение носа, ушных раковин, языка, пальцев на руках и ногах, головную боль. Болен в течение 2 лет. При объективном исследовании отмечался «акромегалоидный» вид больного, расширение границ сердечной тупости влево на 1 см от срединноключичной линии. АД варьировало от 120/70 до 150/80 мм рт. ст. Печень на 1,5 см выступала из-под реберной дуги. Одышки, отеков на голенях не было. Рентгенологически выявлено увеличение размеров турецкого седла. Установлен диагноз: акромегалия, СТГ-продуцирующая макроаденома гипофиза. Впоследствии диагноз верифицирован гистологически после аденомэктомии. *Результаты исследования гемодинамики* и *эндокринной системы*. Артериальное давление: минимальное (Мн) — 71, среднее (Ср) — 87, боковое систолическое (Бс) — 105, конечное систолическое (Кс) — 121, пульсовое давление (ПД) — 34, гемодинамический удар (ГДУ) — 16 мм рт. ст. Показатели сердечного выброса: ЧСС — 73 в 1 мин, ударный объем (УО) — 162,8 мл, минутный объем (МО) — 11,88 л/мин, ударный индекс (УИ) — 84,3 мл/м^2, сердечный индекс (СИ) — 6,15 л/мин/м^2. Удельное периферическое сопротивление — 14,1 ед. Содержание гормонов в плазме крови до антиортостаза: СТГ — 61,4 нг/мл, альдостерон — 79,1 пг/мл, кортизол — 335 нмоль/л, ДОК — 202 пг/мл, $ПГЕ_2$ — 70 пг/мл. После антиортостаза: кортизол — 306 нмоль/л, альдостерон — 97 пг/мл, $ПГЕ_2$ — 77 пг/мл.

Больной М., 57 лет, поступил с аналогичными жалобами. Болен около 2 лет. В течение последних двух лет помимо появления симптомов акромегалии отмечает артериальную гипертензию с максимальными цифрами АД 210/120 мм рт. ст. Без приема антигипертензивных препаратов нормализации АД не наступало. *Результаты исследования гемодинамики и эндокринной системы.* Артериальное давление: Мн — 90, Ср — 110, Бс — 138, Кс — 160, ПД — 48, ГДУ — 22 мм рт. ст. Показатели сердечного выброса: ЧСС — 73 уд/мин, УО — 59,7 мл, МО — 4,37 л/мин, УИ — 33 мл/м^2, СИ — 2,42 л/мин/м^2. УПС — 45,5 ед. Содержание гормонов в сыворотке и плазме крови: СТГ — 86,9 нг/мл, ДОК — 130 пг/мл, $ПГЕ_2$ — 125 пг/мл.

Таким образом, у больного Г., 26 лет, за два года от появления первых клинических признаков акромегалии сформировался гиперкинетический тип кровообращения, однако АД оставалось нормальным, удалось зафиксировать только единичные эпизоды систолической пограничной гипертензии. Вместе с тем снижение секреции $ПГЕ_2$, отсутствие реакции уровня кортизола, альдостерона и $ПГЕ_2$ на антиортостаз, вероятно, создавали предпосылки для формирования у больного артериальной гипертензии при отсутствии адекватного лечения. Больной М. заболел в 55 лет. Течение акромегалии характеризовалось очень высокой гиперсоматотропинемией. За 2 года у больного развилась стабильная артериальная гипертензия с высоким УПС и гипокинетическим типом гемодинамики. Можно полагать, что, несмотря на сохраненную секрецию $ПГЕ_2$, у больного М. выраженное повышение уровня СТГ вызвало морфологические изменения сосудистой стенки, обусловившие значительное увеличение периферического сосудистого сопротивления. Больному М. было проведено 2 курса гамма-терапии на гипофиз (от операции отказался), уровень СТГ в крови нормализовался, однако регресса гипертензии не наблюдалось, постоянно получает лечение клофелином.

Дыхательные нарушения при акромегалии характеризуются ночными апноэ, преимущественно центрального генеза, и рестриктивными изменениями вследствие гиперплазии стромальных элементов. Эндокринные нарушения помимо гиперсоматотропинемии бывают обусловлены следующими факторами. Во-первых, может наблюдаться полигормональная секреция гормонов гипофиза опу-

холью, при этом чаще всего выявляется гиперпролактинемия. Во-вторых, рост аденомы в части случаев приводит к формированию частичного гипопитуитаризма. Инсулинорезистентность, вызванная контринсулярным эффектом СТГ, способствует развитию нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Известно, что хроническая гиперсоматотропинемия в ряде случаев приводит к образованию узлов в щитовидной железе, при этом ее функция может оставаться нормальной, становиться повышенной либо снижаться, главным образом из-за вторичного гипотиреоза.

Поражение периферических нервов при акромегалии, как правило, вторично и обусловлено их сдавлением вследствие разрастания и деформации костей.

Клиника. Среди различных жалоб больных акромегалией наиболее частыми являются жалобы на головные боли. Считается, что головная боль является ранним симптомом заболевания. Наиболее упорные головные боли при акромегалии связывают с давлением опухоли на диафрагму турецкого седла, но иногда они имеют место при повышении внутричерепного давления или при артериальной гипертонии у больных акромегалией. Часты жалобы больных на мышечную слабость, связанную с дегенеративными изменениями мышц, на понижение потенции у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин, вплоть до стойкой аменореи. Наиболее часто при акромегалии страдает гонадотропная функция гипофиза. Нередки жалобы больных на нарушение зрения, гипертрихоз. Довольно часто больных беспокоят снижение памяти, головокружения, боли и онемение в конечностях, боли в суставах и позвоночнике, гиперпигментация кожи и общая потливость, наличие зоба и умеренного экзофтальма.

Нередко больные поздно замечают типичное для акромегалии изменение внешнего вида и прогрессирующий рост конечностей, в основном в ширину, даже при увеличении размера головных уборов, обуви, перчаток. Причиной обращения больных к врачу часто бывает аменорея у женщин и половая слабость у мужчин. В более поздних стадиях нелеченного заболевания больных часто беспокоят выраженная мышечная слабость и быстрая утомляемость. При этом могут наблюдаться симптомы надпочечниковой недостаточности и гипотиреоз, вызванные снижением адренокортикотропной и тиреотропной функций гипофиза.

При обследовании больных прежде всего обращается внимание на характерное изменение лица. Необходимо просмотреть фотографии больных на протяжении ряда лет их жизни для создания более объективного суждения об изменении у них очертаний лица, вызванного активной акромегалией. Черты лица у них обычно грубые. Часто отмечается массивная нижняя челюсть из-за увеличения ее длины и ширины с увеличенным углом между восходящим и горизонтальным ее отделами. Зубы обычно широко расставлены и увеличены промежутки между ними. Нарушается прикус из-за выступания нижней челюсти вперед (прогнатизм). Сильно увеличиваются и выступают вперед кости носа, скуловые кости и надбровные дуги. Разрастаются затылочные бугры и увеличивается окружность головы. Увеличены ушные раковины и язык. Часто отвисает крупная нижняя губа. В результате увеличения гортани, удлинения и утолщения голосовых связок голос делается грубым, а вследствие увеличения языка речь становится невнятной. У ряда больных наблюдается экзофтальм и наличие диффузного или диффузно-узлового зоба.

Кожа при акромегалии утолщена и образует глубокие складки. Сосочки кожи, сальные и потовые железы гипертрофированы, сальность и потливость кожи усилены. Наблюдаются гипертрихоз и гиперпигментация. Кожные поры расширены, кожа влажная. Однако у ряда больных кожа может быть нормальной влажности или сухая. Кожа уплотнена, что отчетливо определяется при венепункции (затруднено прохождение иглы через кожные покровы). Подкожная жировая клетчатка утолщается за счет развития соединительной ткани.

Скелетная мускулатура нередко сильно развита, и, особенно в начальные периоды заболевания, может наблюдаться повышенная мышечная сила. При прогрессировании заболевания, в связи с наступающими атрофическими изменениями в скелетной мускулатуре, мышечная сила падает. Около 40 % больных имеют существенную прибавку в весе.

Ключицы, грудина, ребра утолщены. Грудная клетка приобретает бочкообразную форму и особенно увеличивается в передне-заднем размере. Реберные дуги сильно выступают вперед. Со стороны позвоночника наблюдаются шейно-грудной кифоз и поясничный лордоз.

Значительные изменения происходят в костях конечностей, особенно поражаются кисти и стопы, приобретая типичный широкий вид. Пальцы становятся толстыми. На стопах выступают пяточные бугры. Утолщаются и трубчатые кости.

На рентгенограммах черепа кроме утолщения костей, увеличения затылочного бугра, выступания надбровных дуг, изменения формы и положения нижней челюсти и повышения пневматизации придаточных пазух носа особенно заметны увеличение размеров и деформация турецкого седла основной кости с деструктивными изменениями его стенок. Очень характерные рентгенологические изменения наблюдаются в позвоночнике: исчезает «талия» в вентральных отделах грудных позвонков, отмечаются множественные контуры с напластованием вновь образованной кости на старую. Наблюдаются клювовидные выступы и паравертебральные артрозы. Суставы нередко деформированы с ограничением их функции.

Для всех больных акромегалией характерно увеличение размеров сердца, но выяснить это можно только с помощью рентгенологического исследования либо эхокардиографии, так как одновременно увеличена и расширена грудная клетка.

Часто имеются электрокардиографические изменения, указывающие на гипертрофию левого желудочка, ишемию миокарда, рубцовые изменения, недостаточность коронарного кровообращения. Признаков сердечной недостаточности в ранних стадиях заболевания обычно не наблюдается, но в поздних стадиях, в связи с дистрофическими изменениями, снижается сократительная способность миокарда и развивается сердечная недостаточность, которая может привести к летальному исходу.

Из-за деформации грудной клетки и уменьшения вентиляции легких, в связи с понижением подвижности ребер, нередко развиваются хронический бронхит и эмфизема легких. Размеры и вес печени увеличены у всех больных акромегалией. При явлениях застоя в системе портального кровообращения печень может выступать из-под реберного края. Почки увеличены в размерах, и может быть повышена их функция. При микроскопии обнаруживается двойное увеличение

диаметра клубочков. В клинических анализах крови, как правило, изменений не отмечается, изредка наблюдаются анемия, эозинофилия и моноцитоз.

Д. Я. Шурыгин [и др.] (1967) обнаружили диффузное или узловое увеличение щитовидной железы у 9 из 20 больных эозинофильными аденомами гипофиза; функциональное состояние щитовидной железы до лечения, как правило, не было нарушено. Лучевая терапия (50—60 Гр на область гипофиза), и особенно гипофизэктомия, вызывали выраженное снижение функциональной активности щитовидной железы.

При сдавлении аденогипофиза растущей опухолью может развиться гипотиреоз. Как правило, ни клинических, ни лабораторных признаков недостаточности надпочечников нет. Скорость секреции кортизола и метаболизм его могут быть повышены, а в поздних стадиях заболевания возможно развитие вторичной недостаточности коры надпочечников из-за пониженной продукции АКТГ. У значительной части больных при длительном течении заболевания снижается реакция коры надпочечников на введение препаратов АКТГ.

Только в начальных стадиях заболевания увеличиваются размеры половых желез. При прогрессировании акромегалии у мужчин происходит атрофия семенников с развитием импотенции, снижением сперматогенеза вплоть до азоospермии. Может наблюдаться гинекомастия. У женщин характерно частое отсутствие овуляции, олиго- и аменорея. Перманентная патологическая лактация может быть как у мужчин, так и у женщин.

Нередко имеются нарушения в неврологическом статусе с признаками повышения внутричерепного давления, нарушением черепно-мозговой иннервации III, IV, VI, VII, XII пар черепно-мозговых нервов. Может развиться паралич глазных мышц и косоглазие; нарушаются обоняние и вкус. Часто выявляются невриты, радикулиты, вызванные как обменными нарушениями, так и сдавлением нервных стволов костными деформациями и экзостозами. Поражение периферических нервов может быть также следствием периневральных и эндоневральных фиброзных пролифераций, которые иногда настолько выражены, что периферические нервы становятся пальпируемыми. У 20 % больных акромегалией имеются парестезии. При распространении опухоли на супраоптическую область или при сдавлении ею задней доли гипофиза развиваются симптомы несахарного диабета.

В связи с расположением гипофиза в непосредственной близости от перекреста зрительных нервов экстраселлярный рост опухоли вызывает компрессию и атрофические изменения зрительных нервов и выпадение светоощущения в определенных областях сетчатки. Наиболее часто наступает выпадение височных полей зрения с обеих сторон (битемпоральная гемианопсия), но могут наблюдаться изменения только с одной стороны. Для более детального исследования периферического зрения необходимо всегда пользоваться периметрией с графическим изображением полей зрения не только на белый, но и другие цвета (красный, зеленый, синий). Цветовая периметрия нередко позволяет выявить начальные нарушения периферического зрения.

При прогрессирующем росте опухоли иногда может наступить сдавление мозга с симптомами повышенного внутричерепного давления — сильной головной болью, тошнотой, рвотой, появлением застойного соска зрительного нерва, нарушений зрения. Эти явления наблюдаются редко. Электроэнцефалографические исследования показали, что у большей части обследованных (67 %) име-

лись признаки нарушения деятельности больших полушарий и диэнцефальной области головного мозга (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

Развитие кровоизлияния в опухоль и ее некроза могут привести к излечению от акромегалии, а у некоторых больных к возникновению гипофизарной недостаточности.

Среди больных акромегалией, у которых повышена продукция гормона роста, частота нарушений толерантности к глюкозе, включая явный сахарный диабет, по данным различных авторов, достигает 50 % и более. Сахарный диабет при акромегалии чаще легкий или средней тяжести. Гормон роста является одним из диабетогенных факторов. Диабетогенное действие избытка гормона роста связывают с его анаболическим и липолитическим действием, повышением выделения глюкагона и серотонина, повышением активности инсулиназы печени и ухудшением утилизации глюкозы тканями.

В активной фазе заболевания у всех больных акромегалией даже при нормальной пробе на толерантность к глюкозе уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) компенсаторно повышен натощак и после приема глюкозы и повышена резистентность к инсулину. У больных акромегалией сахарный диабет нередко осложняется диабетической ретинопатией.

При успешном лечении акромегалии обычно улучшается течение сахарного диабета или даже нормализуются патологические пробы на толерантность к глюкозе, снижается инсулиновая активность крови. Новое утяжеление или появление сахарного диабета должно насторожить в отношении прогрессирования акромегалии.

Наблюдается отрицательный баланс кальция у больных акромегалией при повышенном выделении кальция с мочой и обычно нормальном содержании кальция в крови. Сведения о балансе фосфора противоречивы, однако в активной фазе заболевания нередко имеется гиперфосфатемия. Содержание натрия, калия и хлоридов в сыворотке крови больных акромегалией, как правило, нормальное.

При акромегалии в активной фазе заболевания имеются достоверное повышение уровня свободных жирных кислот в крови, обычно нормальное или умеренно повышенное содержание кетоновых тел, нормальная концентрация холестерина, повышенное содержание лецитина и β-липопротеидов (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

Диагностика. Несмотря на то что развернутая клиническая картина акромегалии весьма типична и позволяет без труда диагностировать данное заболевание, ранняя ее диагностика представляет значительные трудности. Так, G. D. N. Nabarro (1987), наблюдавший в Англии в течение 20 лет 256 больных акромегалией, отмечает, что заболевание диагностировалось в среднем через 7 лет после появления первых симптомов, а примерно у 5 % больных диагноз был установлен через 20 и более лет от начала заболевания. По нашим данным (Шустов С. Б. [и др.], 1997), продолжительность заболевания до постановки диагноза варьировала от 1 до 16 лет и в среднем составила 5,2 года.

Диагностика акромегалии складывается из выявления гиперсоматотропинемии и повышенного уровня ИФР-1 и аденомы гипофиза (или опухоли другой локализации, продуцирующей СТГ-РГ). Методы диагностики аденом гипофиза изложены во многих общедоступных учебных пособиях и руководствах. Следует отметить, что внедрение в медицинскую практику современных компьютерных

и ядерно-магнитно-резонансных томографов с разрешающей способностью до 0,5—1,5 мм позволяет точно диагностировать микроаденомы гипофиза, которые другими способами визуализировать, как правило, не удается.

Для выявления гиперсоматотропинемии используется радиоиммунологический метод определения содержания СТГ в сыворотке крови больных. В норме уровень соматотропина не превышает 5 нг/мл (10 мЕД/л). У лиц с акромегалией СТГ-активность сыворотки крови обычно составляет десятки нг/мл. Однако у некоторых больных, особенно на ранней стадии заболевания, уровень СТГ может быть незначительно повышен, а у 4,9 % больных акромегалией содержание СТГ в крови нормальное (Feingold K. R., Lorenz Y. J., 1985). Поэтому G. D. N. Nabarro (1987) предлагает трехкратное определение уровня СТГ в динамике для диагностики СТГ-продуцирующих аденом гипофиза.

Разработаны хронобиологические методы диагностики акромегалии. Известно, например, что суточный ритм секреции соматотропного гормона существенно не изменяется при соматических заболеваниях, однако нарушается при патологии гипофиза и центральной нервной системы. При изучении секреции гормона роста у больных акромегалией оказалось, что его среднесуточный уровень при данном заболевании значительно повышен, а суточный ритм СТГ-активности отсутствует (Шустов С. Б. [и др.], 2000). Следовательно, исследование суточной динамики соматотропина, по-видимому, может с успехом использоваться для диагностики эозинофильной аденомы гипофиза.

Известно, что у больных акромегалией увеличивается содержание ИРФ-1, опосредующего ряд тканевых эффектов СТГ. Долгое время необходимость исследовать содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных в целях диагностики акромегалии оспаривалась из-за относительной дороговизны метода (Nabarro G. D. N., 1987). В настоящее время определение инсулиноподобного фактора роста входит в стандартную процедуру диагностики, поскольку между уровнем СТГ и ИФР-1 не всегда наблюдается полный параллелизм. Полученные значения концентрации ИФР-1 в крови сопоставляются с соответствующими нормативами по полу и возрасту, которые представлены в сопроводительных документах к наборам реактивов. Данные нормативы (они могут различаться для наборов разных фирм-производителей) должны указываться лабораторией при выписке результатов анализа, в противном случае трактовка полученного результата врачом весьма затруднительна. Ориентировочные возрастные и половые нормы ИФР-1 представлены в п. 3.4 настоящей главы.

В неясных случаях рекомендуется проведение ряда функциональных проб с определением уровня СТГ в сыворотке больного до и через 30; 60; 90 и 120 мин после приема 75—100 г глюкозы. У здоровых лиц глюкоза вызывает подавление секреции соматотропного гормона до концентрации 1 нг/мл (2,5 мЕд/л) и ниже. У больных акромегалией уровень СТГ в ходе ОГТТ существенно не изменяется (Дедов И. И. [и др.], 2001).

К «сомнительным» случаям следует относить незначительное повышение утреннего и среднесуточного уровня СТГ безотносительно к концентрации ИРФ-1, а также сочетание нормального содержания СТГ в сыворотке крови с повышенным уровнем ИРФ-1. При наличии отчетливых клинических признаков акромегалии и нормальном уровне СТГ и ИФР-1 следует проводить исследование СТГ и ИФР-1 в динамике через 2—3 мес. и при росте этих показателей проводить функциональные пробы.

В настоящее время стандартной диагностической процедурой считается глюкозотолерантный тест.

Н. Т. Старкова (1989) отмечает, что существенную помощь в диагностике акромегалии могут оказать широко распространенные тесты с инсулином, аргинином и L-ДОФА. Инсулин вводится внутривенно струйно или капельно быстро в дозе 0,1—0,15 ЕД/кг массы тела, аргинин — внутривенно капельно в течение 30 мин 0,5 г/кг массы тела в виде 5—10 % раствора. Уровень СТГ исследуется до введения препарата, а также через 30, 60, 90 и 120 мин после окончания инфузии. При проведении пробы с L-ДОФА содержание СТГ определяется до и через три дня после приема препарата в возрастающей суточной дозе (250, 500 и 1000 мг). У здоровых людей уровень СТГ в ходе тестов значительно возрастает и превышает 10 нг/мл. У больных акромегалией отмечается гиперреакция на инсулин и аргинин, а прием L-ДОФА не влияет на СТГ-активность сыворотки крови.

В настоящее время в диагностике соматотропных аденом гипофиза достаточно широкое распространение получила проба с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ). У здоровых людей внутривенное введение 500 мкг ТРГ не оказывает влияния на секрецию соматотропина, а у лиц с акромегалией концентрация СТГ возрастает через 30—90 мин после инъекции ТРГ (Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., 2001). Вместе с тем в литературе имеются сведения (Nabarro J. D. N., 1987), что только 50—80 % СТГ-продуцирующих аденом гипофиза имеют рецепторы к ТРГ и реагируют на введение тиреотропин-рилизинг-гормона увеличением секреции соматотропина.

Предложен тест с вазоактивным интестинальным полипептидом (ВИП) для диагностики акромегалии. Внутривенное введение ВИП в дозе 1 мкг/кг массы тела 8 больным акромегалией и 15 здоровым лицам вызывало повышение содержания СТГ в сыворотке крови больных, а у здоровых людей секреция соматотропина после инъекции ВИП не изменялась. Проба с ВИП представляется перспективным методом диагностики соматотропных аденом гипофиза, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки ее чувствительности и специфичности.

Таким образом, современная медицина располагает весьма надежными методами диагностики акромегалии. Динамическое определение содержания СТГ в сыворотке крови, а при необходимости проведение функциональных проб и биоритмологических исследований позволяет выявить гиперсоматотропинемию.

Топическая диагностика аденомы проводится с помощью рентгенографии черепа в двух проекциях. Диагностическое значение имеет увеличение размеров турецкого седла (в норме сагиттальный размер равен 12—15 мм, вертикальный — 8—9 мм), а также деструкция стенок турецкого седла, которая обычно наблюдается при быстром росте опухоли.

В качестве дополнительных рентгенологических методов используются пневмоэнцефалография, каротидная ангиография и венография кавернозных синусов. Дополнительную информацию о поражении структур, окружающих опухоль, дает офтальмологическое исследование. Диагностическое значение имеет сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия). Периметрию необходимо проводить не только на белую, но и на цветные метки. Обычно наиболее ранним является сужение полей зрения на красную метку. Диагностировать микроаденому значительно сложнее, поскольку размеры турецкого седла у больных микроаденомой остаются нормальными, поля зрения не изменяются, признаков по-

вышения внутричерепного давления не наблюдается. Выявить микроаденому помогает компьютерная и ЯМР-томография гипофиза, особенно при использовании аппаратов последних поколений с высокой разрешающей способностью.

На основании данных литературы и проведенных в клинике исследований нами предложен алгоритм диагностики акромегалии, представленный на рис. 3.31.

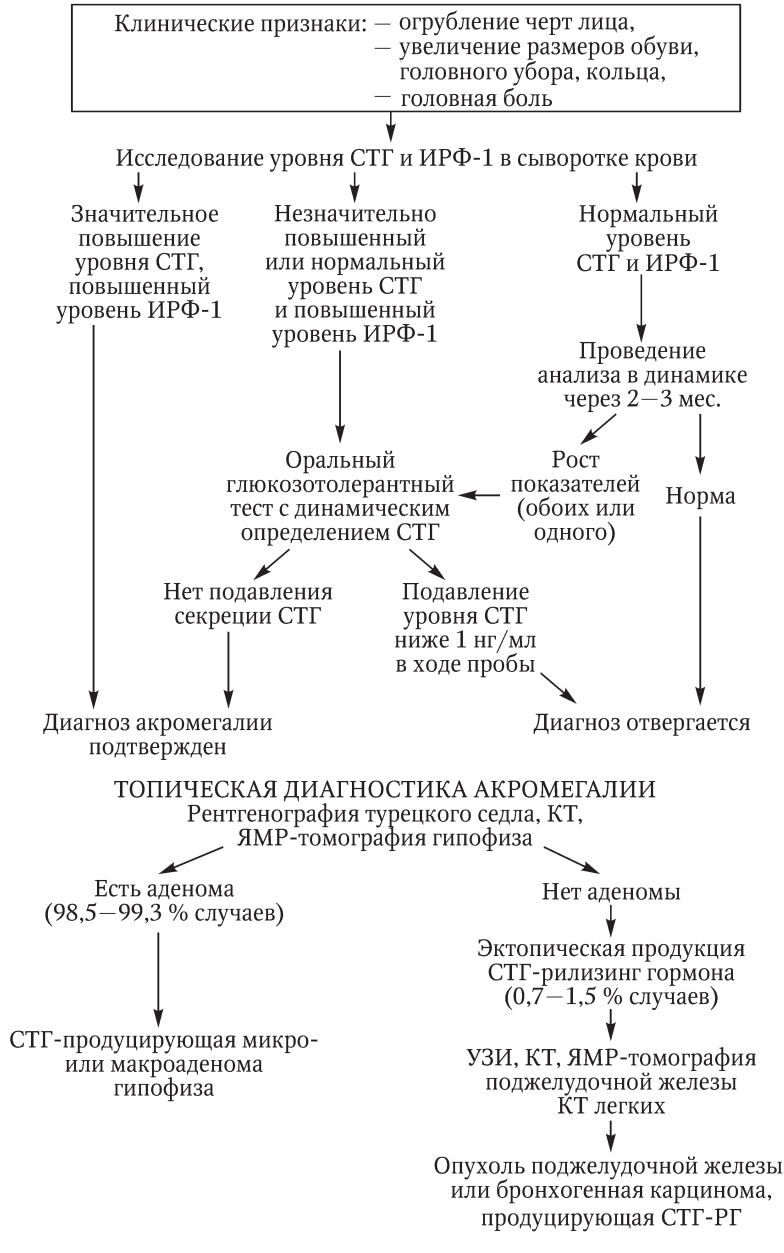


Рис. 3.31. Алгоритм диагностики акромегалии

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, протекающими с патологическим ростом костей, прежде всего с болезнью Педжета, при которой в отличие от акромегалии избирательно утолщаются и деформируются проксимальные отделы трубчатых костей со своеобразной грубой трабекулярной перестройкой кости. При болезни Педжета турецкое седло не изменено и нет разрастания и утолщения мягких тканей.

При арахнодактилии (синдром Марфана) — врожденном заболевании с избирательным ростом и истончением пальцев конечностей и частым сочетанием с пороками развития внутренних органов — турецкое седло также не изменено и нет увеличения мягких тканей.

При синдроме пахидермопериостоза с его массивным утолщением и уплотнением кожи лица и пальцев конечностей нет костных и метаболических нарушений.

Частичная, или парциальная, акромегалия (избирательный рост одной конечности, пальца, носа, языка) не связана с избытком секреции гормона роста и, возможно, представляет собой врожденную патологическую локальную чувствительность тканей к нормальному количеству гормона роста.

Лечение акромегалии должно быть направлено на снижение высокого уровня смертности при данном заболевании. Оно преследует следующие цели: ликвидация источника избыточной продукции СТГ либо уменьшение или стабилизация размеров опухоли; обратное развитие симптомов и осложнений до максимально возможного уровня; нормализация секреции СТГ и продукции ИРФ-1; восстановление нарушенных показателей обмена веществ; профилактика рецидивов заболевания (Sheppard M. C., 2003). В идеальном варианте эти цели должны достигаться без ущерба для других тропных функций гипофиза.

В течение длительного времени основными методами лечения акромегалии считались рентгено- и гамма-терапия на гипоталамо-гипофизарную область в суммарной дозе 50—60 Гр, а хирургическое лечение применялось в случаях прогрессирования роста опухоли (Старкова Н. Т., 1989). Последнее десятилетие привело к значительным изменениям в тактике лечения акромегалии. Это объясняется двумя факторами: прогрессом нейрохирургической техники и появлением эффективных средств фармакотерапии.

В настоящее время методом выбора в лечении СТГ-продуцирующих аденом гипофиза является оперативное удаление опухоли — селективная аденомэктомия (Шустов С. Б. [и др.], 1997). Операция может выполняться с помощью транссфеноидального, супраорбитального и фронтального доступов. Транссфеноидальный и супраорбитальный доступы используются у больных с микроаденомами и аденомами среднего размера, фронтальный доступ — у лиц с гигантскими аденомами с супраселлярным и в особенности инвазивным ростом.

По данным исследователей, хирургическое лечение транссфеноидальным и супраорбитальным доступами приводит к выздоровлению 27—88 % больных. Послеоперационное облучение гипофиза повышает эффективность лечения до 95 %, однако значительно увеличивает вероятность развития гипопитуитаризма. У больных, получающих только хирургическое лечение по поводу макроаденомы гипофиза, вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичный гипотиреоз развивались в 13 % случаев, а нарушений гонадотропной функции не наблюдалось. В том случае, когда хирургическое лечение сочеталось с лучевой те-

рапией, нарушение функции надпочечников определялось у 67 % больных, гипотиреоз — у 55 и вторичный гипогонадизм — у 67 % пациентов.

Учитывая тот факт, что сочетание хирургического и лучевого лечения, дающее очень высокую эффективность в отношении излечения акромегалии, является неблагоприятным с точки зрения риска развития гипопитуитаризма, исключительную важность приобретает вопрос оценки радикальности проведенного оперативного вмешательства. Наиболее важными критериями радикальной операции считаются снижение базального и среднесуточного уровня СТГ ниже 2,5 нг/мл и нормализация содержания ИФР-1 в сыворотке крови, подавление секреции соматотропина в ходе ОГТГ до величины 2 мЕД/л (1 нг/мл) и ниже, отсутствие увеличения продукции СТГ после внутривенного введения тиреотропин-рилизинг-гормона и восстановление суточного ритма секреции соматотропного гормона — появление ночных пиков уровня СТГ, связанных с фазами медленного сна (Шустов С. Б. [и др.], 2000; Melmed S. [et al.], 2002). Если радикальность аденомэктомии твердо установлена, больной подлежит динамическому наблюдению и не нуждается в дальнейших лечебных мероприятиях. В тех случаях, когда имеются признаки неполного удаления опухоли, назначается лучевая и фармакотерапия.

При больших экстраселлярных аденомах гипофиза со сдавлением перекреста зрительного нерва и мозговых структур при невозможности радикального хирургического лечения проводится паллиативная транссфеноидальная декомпрессия опухоли, которая в 80 % случаев приводит к улучшению зрения и еще в 16 % — к стабилизации зрительных функций.

Несмотря на большие успехи нейрохирургии гипофиза, существует точка зрения, что лучевая терапия может применяться как самостоятельный метод лечения акромегалии.

В последние годы появились методики гамма-ножа и линак-хирургии, которые признаны весьма эффективными и достаточно безопасными в отношении поздних осложнений. Вместе с тем отдаленные результаты этих методов лучевой терапии изучены недостаточно.

Дистанционная гамма-терапия иногда применяется у больных соматотропиномами малых и средних размеров и уровнем гормона роста менее 50 нг/мл. У таких лиц в течение первого года после лучевой терапии стойкая ремиссия достигается в 33 % случаев и еще у 50 % больных клинико-лабораторные показатели значительно улучшаются, хотя уровень СТГ остается выше 10 нг/мл. Гипотиреоз после дистанционной гамма-терапии наблюдается у 26 %, гипокортицизм — у 11 и гипогонадизм — у 63 % больных. В зарубежной литературе встречаются сообщения о том, что нарушение функции надпочечников встречается у 56 %, щитовидной железы — у 15 и гонад — у 50 % лиц, получавших лучевую терапию по поводу аденом гипофиза. Подобные различия в результатах объясняются, по-видимому, неодинаковыми методическими подходами к оценке тропных функций гипофиза и состояния периферических желез-мишеней. В настояще время дистанционная гамма-терапия не рекомендуется к применению, поскольку этот метод дает худшие отдаленные результаты.

Что касается протонотерапии, то, по данным Е. И. Маровой [и др.] (1990), она высокоэффективна у больных с небольшими аденомами и уровнем СТГ менее 30 нг/мл, однако данный метод чаще, чем дистанционная гамма-терапия, приводит к гипотиреозу и гипокортицизму. Кроме того, у 23 % больных, лечен-

ных протонным пучком, отмечается гиперпролактинемия, требующая назначения агонистов дофамина.

Фармакотерапия акромегалии проводится после нерадикально проведенной операции, а также в комплексе с лучевой терапией — при неоперабельных аденомах и у тех больных, которым хирургическое лечение не показано из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или из-за отказа больного. Кроме того, в настоящее время фармакотерапию предлагают использовать для предоперационной подготовки пациентов, а также обсуждается вопрос о возможности лекарственной терапии как самостоятельного метода лечения, поскольку современные препараты позволяют нормализовать уровень СТГ и ИРФ-1 у 50—70 % пациентов и примерно у половины больных уменьшить размеры опухоли на 25—75 % (Melmed S. [et al.], 2002; Cozzi R. [et al.], 2003).

Бромокриптин (парлодел) применяется для лечения акромегалии с конца 70-х гг. XX в. Чаще всего парлодел назначается в суточной дозе 10—20 мг на 2—3 приема. В некоторых случаях суточная доза увеличивается до 40 и даже 60 мг. Терапия бромокриптином дает наилучшие результаты у больных акромегалией со смешанными аденомами, продуцирующими также и пролактин. Для выявления лиц, у которых лечение парлоделом может оказаться эффективным, проводится проба с пероральным приемом 2,5 мг этого препарата. Проба оценивается как положительная, если в течение 2—3 ч после приема парлодела уровень соматотропина уменьшится на 50 % по сравнению с исходным (Старкова Н. Т., 1989). Успешное лечение парлоделом приводит к снижению секреции СТГ, улучшению самочувствия больных, положительной динамике углеводного обмена, нормализации менструального цикла у женщин. Уменьшения размеров аденомы при терапии бромокриптином не наблюдается.

В 1980-е гг. считалось, что бромокриптин позволяет существенно снизить уровень СТГ у 60 % больных (Dieguez C. [et al.], 1988), однако по современным данным его клиническая эффективность при акромегалии не превышает 10 % (Melmed S. [et al.], 2002), поэтому агонисты дофамина используются преимущественно в комбинации с аналогами соматостатина для усиления эффекта последних. Относительно оптимистические результаты монотерапии агонистами дофамина получены только в отношении каберголина (Abs R. [et al.], 1998). Применение этого препарата у больных акромегалией в течение 3—40 мес. в недельной дозировке от 1,0 до 1,75 мг позволило нормализовать уровень СТГ у 46 % и ИРФ-1 у 39 % пациентов.

В 1984 г. были предприняты первые попытки терапии акромегалии соматостатином (Старкова Н. Т., 1989). Однако короткая продолжительность действия соматостатина и феномен «рикошета» — резкого увеличения секреции СТГ после прекращения введения соматостатина — не позволили ввести препарат этого гормона в широкую клиническую практику.

В середине 1980-х гг. был синтезирован и внедрен в практическую медицину октреотид (сандостатин) — синтетический аналог соматостатина, значительно более стабильный в организме человека и двадцатикратно превосходящий соматостатин в отношении подавления секреции гормона роста (Dieguez C. [et al.], 1988). Октреотид применяется подкожно 2—3 раза в день в суточной дозе 200—1200 мкг. Длительное лечение октреотидом снижает уровень СТГ у 90 % больных, причем у 75 % удается достичь концентрации соматотропина в сыворотке крови ниже 5 мЕД/л. Имеются сообщения, что размеры аденом уменьша-

ются у 10—70 % лиц, постоянно получающих октреотид (Dieguez C. [et al.], 1988). Лечение сандостатином обычно хорошо переносится, лишь у части больных отмечаются боли в животе, понос и стеаторея, возникающие вследствие угнетения внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

В последние годы появились пролонгированные формы агонистов соматостатина. Пролонгация эффекта достигается путем заключения молекул лекарства в биополимерные микросферы. Соматулин (ланреотид) вводится по 30 мг внутримышечно 2—3 раза в месяц. Наиболее удобной и эффективной пролонгированной формой октреотида оказался сандостатин-LAR, кратность введения которого составляет — 1 инъекция (10—30 мг в/м) в 28 дней. Впрочем, разработана новая форма ланреотида — ланреотид-аутогель, который вводится также 1 раз в месяц, однако опыт применения ланреотид-аутогеля еще недостаточно велик.

Опыт четырехлетнего применения сандостатина-LAR (Cozzi R. [et al.], 2003) показал, что у 72 % пациентов удается снизить уровень СТГ до 2,5 нг/мл и менее, причем у четверти больных содержание СТГ в сыворотке крови становится менее 1 нг/мл. Уровень ИФР-1 возращается к возрастной норме в 75 % случаев. Авторы полагают, что длительная терапия сандостатином-LAR показана тем больным, у которых после 6 мес. лечения уровень соматотропина и ИФР-1 снижается на 20 % и более от исходного, поскольку у этих лиц эффект от применения препарата постепенно нарастал и оказался максимальным через 36 мес. от начала лечения. Следует отметить, что при безуспешной терапии сандостатином-LAR ни повышение дозы выше 30 мг, ни уменьшение интервалов между инъекциями не приводит к усилению эффекта.

В некоторых случаях нормализация уровня СТГ на фоне лечения сандостатином-LAR сочетается с сохранением повышенного содержания ИФР-1, что объясняют низкой, но постоянной тонической секрецией соматотропина (Wass G. A. H., 1997). Напротив, нормализация уровня ИФР-1 при увеличенной секреции гормона роста может быть связана с потерей биологической активности молекулы СТГ на фоне длительного введения аналогов соматостатина. Что касается эффективности сандостатина-LAR в отношении уменьшения размеров соматотропиномы, то ее следует оценивать в период от 3 до 12 мес. после начала терапии.

Из побочных эффектов аналогов соматостатина длительного действия отмечают диспептические явления (тошноту, метеоризм и боли в животе, диарею, или понос), которые обычно носят преходящий характер и не требуют отмены препарата. Гипотония желчного пузыря может приводить к развитию желчнокаменной болезни у 10 % больных. Что касается влияния аналогов соматостатина на углеводный обмен, то сообщают, что в некоторых случаях толерантность к глюкозе ухудшается, а в некоторых, напротив, нормализуется (Sheppard M. C., 2003). Несмотря на противоречивость данных, больным, получающим лечение сандостатином-LAR и ланреотидом, рекомендуется динамический контроль гликемии.

В литературе появились сообщения о первом опыте применения принципиально нового препарата для лечения акромегалии — пегвисоманта. Пегвисомант — это генно-инженерный аналог соматотропина, который блокирует тканевые рецепторы последнего, не вызывая их димеризации, т. е. не оказывая

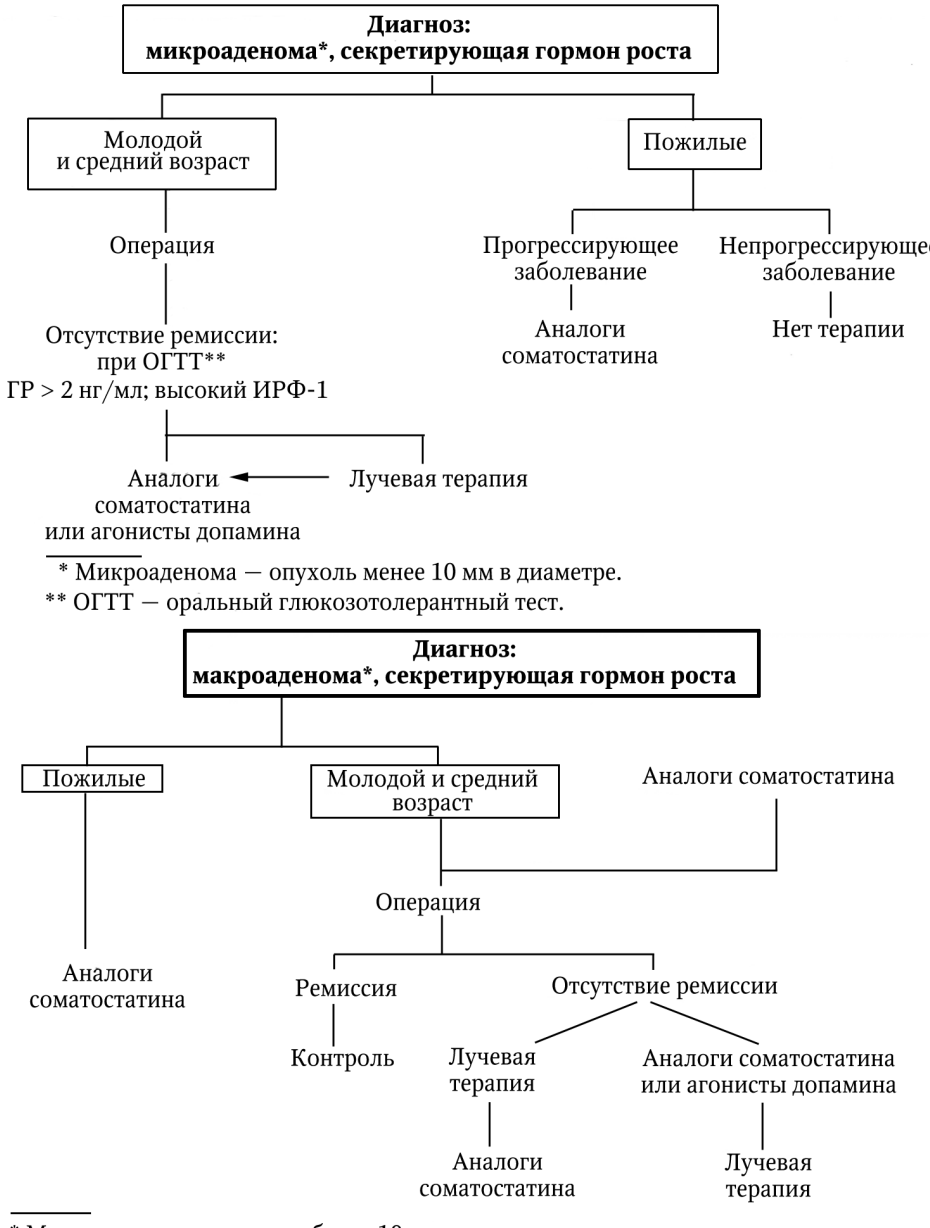


Рис. 3.32. Алгоритм лечения акромегалии (по: Молитвословова Н. Н.)

физиологического эффекта СТГ. В проведенных исследованиях (Trainer P. G. [et al.], 2000; Vander Lely A. [et al.], 2001) при длительном применении пегвисоманта содержание ИРФ-1 удалось нормализовать у 90 % больных. Регресса размеров аденомы не наблюдалось, а у некоторых пациентов был отмечен быстрый рост опухоли, что потребовало хирургического вмешательства. По-видимому, место пегвисоманта в комплексном лечении акромегалии будет определено после дополнительных исследований результатов его длительного применения.

Таким образом, на сегодняшний день имеются достаточно эффективные методы хирургического, лучевого и медикаментозного лечения акромегалии. Однако до настоящего времени нет общепринятых алгоритмов ведения таких больных. В качестве ориентировочной схемы мы представляем на рис. 3.32 алгоритм лечения больных СТГ-продуцирующими микро- и макроаденомами гипофиза, предложенный Н. Н. Молитвословововой (2002). Вместе с тем выбор методов лечения и последовательность их применения для каждого больного требуют индивидуального подхода. Комплекс лечебных мероприятий должен привести к ремиссии акромегалии, основными критериями которой являются снижение базального уровня СТГ до 2,5 нг/мл и менее, подавление секреции СТГ до 1 нг/мл и менее в ходе орального глюкозотолерантного теста и нормализация уровня ИРФ-1.

Течение и прогноз. При отсутствии лечения прогноз акромегалии неблагоприятен. Смерть пациента может последовать в результате прогрессирующего роста аденомы, хотя данная причина неблагоприятного исхода является крайне редкой (Holdaway I. M. [et al.], 1998). Чаще гибель пациента наступает вследствие прогрессирования осложнений акромегалии: кардиомиопатии, артериальной гипертензии, ночного апноэ, а также злокачественных опухолей толстой кишки.

После радикального лечения соматотропиномы такие проявления заболевания, как потливость, карпальный синдром, головная боль, дефекты полей зрения, ночное апноэ обычно регрессируют и встречаются в 1,5—5 раз реже, чем до лечения. Что касается кардиомиопатии, гипертензии, сахарного диабета, явлений остеоартроза, то они, как правило, сохраняются и требуют самостоятельного лечения.

Многочисленные исследования показывают, что после хирургического и/или лучевого лечения риск смерти у пациентов с акромегалией остается повышенным в 2—3,3 раза по сравнению с летальностью в общей популяции (Holdaway I. M. [и др.], 1998), при этом основными осложнениями, определяющими укорочение жизни больных, являются кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, сахарный диабет.

В последующие годы появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что хороший биохимический контроль над гиперсекрецией СТГ позволяет снизить смертность пациентов с акромегалией до такового в общей популяции населения (Sheppard M. C., 2003). Это обусловливает важность проведения медикаментозной коррекции гиперсоматотропинемии, если она сохраняется после операции или облучения, и достижения целевых уровней продукции СТГ.

Гигантизм

Гигантизм — нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста, возникающей у детей и подростков с незаконченным физиологическим ростом, характеризующееся пропорциональным ростом костей скелета в длину и приводящее к значительному увеличению роста субъекта.

Этиология и патогенез. Первичным и основным фактором этиологии и патогенеза гигантизма является соматотропная аденома гипофиза, секретирующая избыточное количество гормона роста. Таким образом, основы патогенеза гигантизма и акромегалии едины.

Гигантизм и акромегалию следует рассматривать как возрастные вариации одного и того же патологического процесса. В основе патогенеза гигантизма лежит повышенная секреция гормона роста у лиц с еще неокончившимся окостенением эпифизарных хрящей. Это приводит к эпифизарному и в меньшей степени периостальному росту костей в отличие от акромегалии, при которой повышенная секреция гормона роста происходит у лиц с уже закончившимся окостенением эпифизарных хрящей и имеются условия только для избыточного периостального роста. Повышенная секреция гормона роста при гигантизме, так же как и при акромегалии, вызывает усиленный рост мягких тканей и большинства внутренних органов за счет гиперплазии и гипертрофии. Если причина гиперсоматотропинемии не устранена к моменту завершения физиологического роста, то в организме больного развиваются изменения, свойственные акромегалии.

Клиника. Гигантизм — редкое заболевание, чаще встречающееся у мужчин. Наиболее часто заболевание начинается в период полового созревания, реже — в раннем детстве. При рождении эти дети обычно нормального роста и веса, но в последующем быстро обгоняют своих сверстников. Вследствие более позднего окостенения эпифизарных хрящей рост скелета и увеличение роста в высоту происходят дольше, чем у здоровых лиц, и могут продолжаться даже после 30 лет. Гигантским ростом принято считать рост выше 190 см. При гигантизме обычно наблюдается пропорциональное развитие скелета, но с относительно большей длиной конечностей.

Нередко встречается гигантизм с акромегалоидными чертами, которые могут развиться, если причина, поддерживающая патологический рост скелета, продолжает действовать после прекращения эпифизарного роста. Однако встречаются отдельные больные гигантизмом, у которых акромегалоидные симптомы появляются в период еще продолжающегося эпифизарного роста.

Больные гигантизмом жалуются на избыточный рост, нередко на головные боли и расстройства зрения, связанные с давлением опухоли аденогипофиза на надкостницу турецкого седла и перекрест зрительных нервов. Могут иметь место жалобы на мышечную слабость, нередко после предшествующего периода повышенной мышечной силы. У мужчин иногда развивается импотенция.

При осмотре больных отмечается гигантский рост. У отдельных больных могут быть акромегалоидные черты. Относительное преобладание длины конечностей — частое явление при гигантизме.

Вес тела чаще всего соответствует росту, иногда имеется небольшой дефицит или избыток веса. Скелетная мускулатура нередко хорошо развита, и может наблюдаться, особенно в первый период заболевания, большая мышечная сила. Но нередко уже с самого начала заболевания мышечная система развита недостаточно и мышечная сила понижена. Рост внутренних органов происходит про-

порционально росту других тканей, и поэтому обычно не наблюдается относительного отклонения их размеров и нарушения их функции. У отдельных больных имеет место отставание роста внутренних органов от роста тела, и тогда создаются условия для функциональной недостаточности внутренних органов. Развиваются тахикардия с лабильностью пульса и одышка при физической нагрузке. Могут иметь место функциональные шумы сердца. На ЭКГ могут быть признаки диффузных изменений миокарда.

У больных гигантизмом часто отмечаются явления гипогенитализма. Половые органы отстают в развитии, вторичные половые признаки развиты слабо. У женщин недостаточно развиты молочные железы, часто имеет место нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. У отдельных больных в начале заболевания может наблюдаться гипертрофия половых органов в соответствии с общим интенсивным ростом.

При гигантизме нередко наблюдается наличие диффузной или диффузно-узловой гиперплазии щитовидной железы, и иногда при этом имеются признаки ее гиперфункции.

Нарушения пробы на толерантность к глюкозе и развитие явного сахарного диабета обычно не наблюдаются в период роста больных, но у больных более старшего возраста (после окончания роста скелета) может развиться сахарный диабет. У отдельных больных гигантизмом развивается преходящий, или перманентный несахарный диабет.

Увеличение турецкого седла у больных гигантизмом вызвано не только наличием опухоли аденогипофиза, но и усиленным ростом клиновидной кости. Деструкция турецкого седла обычно связана с быстрым ростом опухоли.

Битемпоральная гемианопсия и изменения со стороны глазного дна вызваны, как правило, давлением экстраселлярно растущей аденомы гипофиза на перекрест зрительных нервов. Рентгенологически определяется чрезмерная длина трубчатых костей, особенно предплечий и голеней. Эпифизарные щели долго остаются открытыми. Костный возраст часто значительно отстает от паспортного.

Клиническая картина заболевания может значительно видоизменяться в зависимости от возраста больных и характера патологического процесса в аденогипофизе, и могут наступить изменения, имеющие место при акромегалии.

Диагностика. Диагноз гигантизма ставится на основании более или менее пропорционального избыточного роста скелета и одновременного роста других тканей и органов. Деструктивные изменения турецкого седла с увеличением его размеров, а также наличие симптомов сдавления окружающих тканей, и в первую очередь признаки давления на перекрест зрительных нервов, указывают на наличие опухоли аденогипофиза. У значительной части больных гигантизмом, однако, может не быть увеличения и деформации турецкого седла, ввиду того что соматотропиномы нередко имеют небольшие размеры.

На наличие опухоли аденогипофиза при гигантизме может косвенно указывать понижение секреции тропных гормонов гипофиза с соответствующим понижением функции периферических эндокринных желез и в некоторых случаях повышение секреции пролактина.

В связи с тем, что в основе гигантизма и акромегалии лежит одно и то же заболевание, лабораторная и инструментальная диагностика гигантизма такая же, как и при акромегалии. Дифференциальный диагноз гигантизма обычно не вызывает затруднений. В отличие от редких форм частичного гигантизма, когда

имеется избыточный рост какой-нибудь части скелета (например, конечности), при гигантизме отмечается генерализованный рост скелета.

При евнухоидизме, протекающем нередко с избыточным ростом, резко недоразвиты половые органы и вторичные половые признаки, скелет не имеет типичных половых особенностей. Трубчатые кости, ребра у больных евнухоидизмом тонкие. Мышечная система во все периоды заболевания развита слабо. Резко выражена непропорциональность роста за счет длинных конечностей. Избыточный рост при евнухоидизме не достигает гигантского.

При так называемом «церебральном гигантизме» у детей с необычно быстрым их ростом всегда имеется выраженная умственная отсталость и ускоренное созревание скелета.

Могут возникнуть трудности при дифференциальном диагнозе конституционально-наследственного быстрого роста и гигантизма. Необходимо учитывать при этом темпы роста родителей. Обычно конституционально-наследственный высокий рост не достигает размеров, свойственных гигантизму. При этой форме ускоренного роста не отмечается ни рентгенологических, ни метаболических нарушений. Уровень соматотропина и ИФР-I соответствует возрастной норме.

Лечение гигантизма, обусловленного СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза, проводится теми же методами и по тем же правилам, что и лечение акромегалии. Однако следует учитывать, что лучевая терапия детей и подростков проводится только в случае крайней необходимости.

Течение и прогноз. При радикальном устранении гиперсоматотропинемии прогноз благоприятный. В том случае, если адекватное лечение не проведено до завершения периода физиологического роста, у больного развивается акромегалия со всеми свойственными ей осложнениями, которые главным образом и определяют прогноз для жизни и трудоспособности.

3.2.3. Пролактиномы

Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) являются частой причиной гормональной недостаточности яичников и бесплодия. Пролактинсекретирующие аденомы составляют 40 % всех опухолей гипофиза. У мужчин пролактиномы встречаются реже, чем у женщин (от 1 : 6 до 1 : 10). Наиболее часто у мужчин выявляются макроаденомы. Это связано с более поздней диагностикой ввиду длительного отсутствия характерных клинических проявлений заболевания.

Патогенез гиперпролактинемического гипогонадизма. Регуляция секреции пролактина имеет существенное отличие от регуляции других гормонов передней доли гипофиза: его секреция преимущественно тормозится гипоталамусом. Ингибитором секреции пролактина является дофамин, под контролем которого находится около 90 % лактотропной функции гипофиза. Гиперпролактинемия (повышение уровня пролактина в крови выше 700 мМе/л) может быть обусловлена регуляторными нарушениями (функциональная гиперпролактинемия), пролактинсекретирующей опухолью гипофиза (опухолевая гиперпролактинемия) или приемом медикаментов, усиливающих секрецию пролактина гипофизом (эстрогенсодержащих препаратов, тиреостатических средств, β-адреноблокаторов, рецепторных антагонистов дофамина, психотропных препаратов и др.).

Патологическая (например, опухолевая) и физиологическая (лактационная) гиперпролактинемия сопровождается торможением гормональной и овуляторной функций яичников. В основе гиперпролактинемического гипогонадизма лежит нарушение моноаминергического и опиоидного контроля секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что приводит к снижению выработки гипофизом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и соответственно гормональной функции половых желез. При этом у женщин нарушается механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, необходимый для овуляции и последующего формирования желтого тела.

При пролактинсекретирующих аденомах реакция лактотрофов гипофиза на рецепторные антагонисты дофамина (метоклопрамид, домперидон), как правило, снижена из-за дефицита дофамина в портальной системе гипофиза (Потин В. В. [и др.], 1990). Дефицит дофамина не ограничивается тубероинфундибулярной системой гипоталамуса и портальной системой гипофиза и, по-видимому, имеет генерализованный характер. С этим связаны такие проявления заболевания, как гипотония, брадикардия, атония кишечника.

Даже при больших размерах пролактинсекретирующих аденом реакция гонадотрофов гипофиза на экзогенный гонадотропин-рилизинг-гормон, тиреотрофов и лактотрофов на экзогенный тиреотропин-рилизинг-гормон не нарушена по времени и интенсивности, что указывает на возможную роль гипоталамических нарушений в возникновении пролактинсекретирующих аденом гипофиза (Потин В. В. [и др.], 1987). Это подтверждается нередким возникновением пролактином на фоне предшествующей гиперплазии лактотрофов гипофиза, развившейся под влиянием плацентарных эстрогенов во время беременности (синдром персистирующей аменореи — лактореи), или избыточной продукцией тиреотропин-рилизинг-гормона у больных с длительно существующим некомпенсированным первичным гипотиреозом. Определенную роль в развитии пролактином играют первично-гипофизарные факторы: активизация протоонкогенов, утрата генов, подавляющих рост опухоли (Дедов И. И., Вакс В. В., 2003) или отсутствие рецепторов к дофамину на поверхности лактотрофов, выявляемое у 5—15 % больных с пролактиномой (Мельниченко Г. А. [и др.], 1990). Рост аденомы за пределы турецкого седла может приводить к давлению на соседние структуры головного мозга, что приводит к появлению неврологической симптоматики (головная боль, головокружение). Сдавление перекреста зрительных нервов вызывает появление темпоральной гемианопсии.

Клиника. Основные клинические проявления заболевания сформулированы еще в афоризме Гиппократа: «Если женщина небеременная и неродившая будет иметь молоко, то у ней приостановились месячные очищения».

Лакторея встречается у 70—80 % женщин с гиперпролактинемией. Лакторея может наблюдаться как при аменорее, так и на фоне регулярного менструального цикла. В то же время на фоне выраженной гиперпролактинемии, сопровождающейся значительным повышением уровня пролактина в крови, лакторея может отсутствовать (Дедов И. И., Мельниченко Г. А., 1985).

Различают три степени лактореи (Айламазян Э. К., 2004): 1) выделение капель молока при надавливании на околососковый кружок; 2) выделение струйки молока при надавливании на околососковый кружок; 3) самопроизвольное обильное выделение молока.

На начальных этапах заболевания на фоне эпизодической ановуляции или лютеиновой недостаточности менструальный цикл может быть регулярным. Нарушения менструального цикла могут проявляться опсоменореей, олигоменореей. При длительной ановуляции развивается стойкая аменорея. Бесплодие может быть как первичным, так и вторичным в зависимости от времени возникновения аденомы.

Неврологическая симптоматика, как правило, характерна для макроаденом. Она проявляется головными болями, головокружением, нарушением остроты зрения. Супраселлярный рост опухоли со сдавлением перекреста зрительных нервов приводит к формированию темпоральной гемианопсии. Реже встречаются избыточный вес, склонность к депрессии, слабость, утомляемость, вегетативные кризы, снижение памяти, обоняния, эмоциональная лабильность.

Лактореа у мужчин наблюдается редко. Это связано с отсутствием «предварительной подготовки» грудных желез мужчин эндогенными эстрогенами. Для мужчин наиболее характерно снижение полового влечения и потенции.

Диагностика. Сочетание нарушений менструального цикла с лактореей делает вероятным наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. При сохраненном менструальном цикле определение прогестерона в крови на 20—23-й день цикла и эхография яичников позволяют определить наличие и тип гормональной недостаточности яичников (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы).

При аденомах гиперпролактинемия обычно превышает 1500—2000 мМЕ/л. Содержание ФСГ и ЛГ в крови снижено или не выходит за пределы колебаний базального уровня гонадотропинов, определяемых у здоровых женщин. У женщин с ановуляцией содержание эстрадиола в крови, как правило, не превышает 150 пмоль/л.

Проба с рецепторным антагонистом дофамина метоклопрамидом позволяет оценить степень дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза. При проведении пробы определяют исходный уровень пролактина в крови и содержание пролактина через 1 и 2 ч после внутривенного введения 10 мг метоклопрамида. Внутривенное введение можно заменить пероральным приемом 10 мг метоклопрамида. У больных с пролактиномой реакция снижена или отсутствует. Подобная реакция может наблюдаться при функциональной патологической гиперпролактинемии и при физиологической послеродовой гиперпролактинемии. В то же время при верифицированной пролактинсекретирующей аденоме может наблюдаться высокий подъем пролактина в ответ на введение метоклопрамида, что снижает диагностическое значение данной пробы.

При проведении пробы с тиреотропин-рилизинг-гормоном содержание пролактина и тиреотропного гормона в крови определяют до и через 60 и 120 мин после внутривенного введения 200—500 мкг препарата. Тиреотропин-рилизинг-гормон можно вводить интраназально. Для этого требуется более высокая доза препарата (2 мг). У здоровых женщин в ответ на введение препарата происходит 3—5-кратное повышение пролактина и тиреотропного гормона в крови. При гиперпролактинемии, обусловленной аденомой гипофиза, реакция пролактина в ответ на введение тиреотропин-рилизинг-гормона снижена или отсутствует. При макропролактиномах иногда наблюдается парадоксальная реакция (снижение уровня пролактина в крови).

Ультразвуковое исследование органов малого таза позволяет подтвердить ановуляцию и выявить различную степень гипоплазии матки у женщин с продолжительной аменореей.

Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография гипофиза позволяет визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию, характер и направление роста. Более информативным методом визуализации пролактиномы гипофиза является МРТ, позволяющая обнаружить аденому диаметром до 2 мм. Для визуализации границ опухоли может потребоваться внутривенное введение контрастного вещества (омнискана, магневиста). Большинство микроаденом накапливают контрастное вещество значительно медленнее, чем интактная ткань аденогипофиза.

Офтальмологическое обследование (состояние глазного дна, границы полей зрения) является обязательным при наличии аденомы гипофиза. Супраселлярное распространение опухоли может приводить к сужению полей зрения по типу темпоральной гемианопсии.

Дифференциальная диагностика необходима для разграничения функциональных и органических (опухолевых) форм гиперпролактинемии. В пользу функциональной гиперпролактинемии говорят менее выраженное повышение пролактина в крови (до 1500 мМЕ/л), положительная реакция на метоклопрамид и тиреотропин-рилизинг гормон, а также отсутствие данных за наличие аденомы по данным МРТ.

Приблизительно у половины женщин с первичным гипотиреозом имеется гиперпролактинемия. Поэтому во всех случаях гиперпролактинемической недостаточности яичников необходимо обследование функционального состояния щитовидной железы. При первичном гипотиреозе снижено содержание общих и свободных фракций трийодтиронина и тироксина и адекватно повышен уровень тиреотропного гормона в крови. В сомнительных случаях диагноз гипотиреоидной гиперпролактинемии может быть подтвержден с помощью проб с тиреотропин-рилизинг-гормоном и метоклопрамидом. У больных первичным гипотиреозом реакция пролактина на введение тиреотропин-рилизинг-гормона и метоклопрамида резко повышена.

Умеренная функциональная гиперпролактинемия может наблюдаться при заболеваниях, в патогенезе которых определенную роль играет гиперэстрогенемия (эндометриоз, синдром поликистозных яичников). Диагностика этих состояний изложена ниже.

Существует большое количество медикаментозных препаратов, применение которых может приводить к гиперпролактинемии различной степени выраженности (эстрогенсодержащие препараты, тиреостатические средства, β-адреноблокаторы, рецепторные антагонисты дофамина, психотропные препараты).

Лечение. Разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

В качестве медикаментозной терапии используются агонисты дофамина. Эрголиновые производные алкалоидов спорыньи могут быть короткого действия — бромокриптин (парлодел) и пролонгированного действия — каберголин (достинекс). Средняя терапевтическая доза бромокриптина составляет от 2,5 до 15 мг в сутки. При использовании бромокриптина возможно возникновение таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. Это связано с тем, что бромокриптин не обладает селективным действием в отношении Д2-рецепторов. Для того чтобы уменьшить побочные эффекты, на началь-

ных этапах применения доза бромокриптина может составлять 0,625—1,25 мг с постепенным ее увеличением каждые 2—3 дня до достижения оптимальной суточной дозировки под контролем уровня пролактина в крови.

Каберголин относится к эрголиновым производным пролонгированного действия с избирательным влиянием на Д2-рецепторы лактотрофов, продолжительность действия которого составляет 7—10 дней. Начальная дозировка препарата составляет 0,5 мг в неделю. При необходимости дозу увеличивают да 1 мг в неделю под контролем уровня пролактина в крови. За счет селективного действия на Д2-рецепторы достинекс лишен характерных для бромокриптина побочных эффектов. Неэрголиновое производное трициклических бензогуанолинов хинаголид (норпролак) относится к пролонгированным агонистам дофамина с селективным действием в отношении Д2-рецепторов. Он обладает более выраженным и продолжительным действием, чем бромокриптин. Средняя терапевтическая доза составляет 0,05—0,15 мг в сутки. Препарат действует в течение 24 ч и может приниматься один раз в сутки.

Использование агонистов дофамина позволяет управлять размерами опухоли и ее гормональной активностью за счет воздействия на дофаминовые рецепторы, расположенные на плазматических мембранах опухолевых клеток. Под влиянием агонистов дофамина происходит уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина в крови и восстановление гонадотропной функции гипофиза. Под действием агонистов дофамина в ткани аденомы происходит клеточный некроз, микрокровоизлияния с последующим фиброзированием. Под воздействием агонистов дофамина уровень пролактина в крови нормализуется в 80—90 % случаев. Уменьшение размеров микроаденом происходит примерно в 60—80 % случаев, макроаденом — примерно в 40 % (Molitch M. E., 1995). Известны случаи полного исчезновения опухолей в результате многолетнего непрерывного медикаментозного лечения. Частота ремиссий микропролактином в результате многолетнего лечения может достигать 60 % (Leaves M. E. [et al.], 1992). У 5—15 % больных рецепторы дофамина в клетках пролактином отсутствуют, и агонисты дофамина в этих случаях неэффективны.

Альтернативным методом медикаментозной терапии являются препараты соматостатина (октреотид, сандостатин). Суточная доза препарата составляет 300 мкг. Препарат вводят подкожно в интервалах между приемами пищи. Имеется интраназальная форма препарата. Его суточная доза составляет 1,5 мг.

Хирургическое лечение аденом гипофиза осуществляется посредством различных модификаций транскраниального и транссфеноидального доступов. Транссфеноидальный доступ показан при удалении аденом с эндоинфраселлярным и симметричным супраселлярным вариантами роста (Гофман В. Р. [и др.], 1995). Транскраниальный доступ используется для удаления макроаденом с выраженным экстраселлярным распространением (Мелькишев В. Ф., 1997).

Хирургическое лечение может быть показано при резистентности к медикаментозной терапии, непереносимости агонистов дофамина, супраселлярном распространении опухоли с угрозой потери зрения, кровоизлиянии в опухоль. Нормализация уровня пролактина в первые дни после транссфеноидального удаления аденомы наблюдается у 70 % больных с микроаденомами и примерно у 30 % больных с макроаденомами. В отдаленные (год и более) сроки нормальный уровень пролактина сохраняется у 60% пациентов с микроаденомами и у 25 % с макроаденомами (Molitch M. E., 1995). Частота рецидивов колеблется

в пределах 17—19 %. Внедрение в хирургическую практику видеоэндоскопии при транссфеноидальном удалении аденом гипофиза позволило уменьшить число рецидивов опухоли до 10% (Щербук Ю. А., 2000).

Лучевая терапия (гамма-терапия, протонная терапия, мегавольтная рентгенотерапия) редко используется в качестве самостоятельного метода лечения у женщин репродуктивного возраста. Это прежде всего связано с тем, что пролактиномы менее чувствительны к ионизирующему излучению, чем другие гормонально-активные (соматотропиномы, кортикотропиномы) и гормонально-неактивные опухоли гипофиза. Кроме того, оценивать результаты лучевой терапии можно не ранее чем через 12—18 мес. после ее проведения. Спустя 8—10 лет существует риск развития постлучевых осложнений, в частности гипопитуитаризма. Нормализация уровня пролактина в крови после облучения пучком протонов наблюдается у 40—60 % больных (Исаков А. В. [и др.], 1988; Кирпатовская Л. Е., 1999). Применение лучевой терапии в сочетании с медикаментозным и хирургическим лечением позволяет ускорить наступление стойкой ремиссии и снизить частоту рецидивов заболевания. Лучевая терапия показана в случае резистентности к медикаментозной терапии, при наличии противопоказаний к оперативному лечению, отказе от оперативного лечения, неполном удалении опухоли и рецидиве опухоли после операции.

Прогноз в отношении восстановления репродуктивной функции благоприятный. Восстановление менструального цикла происходит у 80—90 % больных. Восстановление полноценного овуляторного менструального цикла происходит у 70—80 %. Наблюдение за больными должно осуществляться совместно эндокринологом, гинекологом и нейрохирургом под динамическим контролем уровня пролактина в крови каждые 3—4 мес., размеров аденомы с помощью КТ и/или МРТ гипофиза один раз в 6—12 мес., состояния полей зрения. Возможно наступление клинической ремиссии заболевания. Несвоевременная и неадекватная терапия может быть причиной ограничения трудоспособности и инвалидизации больных с макропролактиномами.

Пролактинома и беременность. Во время физиологической беременности плацентарные эстрогены оказывают стимулирующее действие на лактотропную функцию гипофиза. За счет гиперплазии лактотрофов гипофиз увеличивается в размерах и в отдельных случаях может вызывать темпоральную гемианопсию. Содержание пролактина в крови постепенно увеличивается, достигая максимальных значений (6000 мМЕ/л и более) к 35—36 нед. беременности. Половые стероидные гормоны плацентарного происхождения блокируют секреторное действие пролактина на уровне молочных желез. Резкое падение уровня половых стероидных гормонов после родоразрешения является ключевым моментом в запуске лактации. Уровень пролактина в крови снижается и к концу первого месяца после родов достигает значений, характерных для здоровых небеременных женщин. Периодические подъемы пролактина в крови совпадают с кормление ребенка грудью. Механическое раздражение молочных желез во время кормления усиливает выработку окситоцина, оказывающего стимулирующее действие на лактотропную функцию гипофиза.

Индукция овуляции бромокриптином у женщин с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза не увеличивает частоту многоплодной беременности и пороков развития плода и новорожденного. При наступлении беременности дозу бромокриптина постепенно уменьшают и полностью отменяют препарат

к концу первого триместра. Больным с макропролактиномами может потребоваться продолжение медикаментозной терапии. Показаниями к продолжению приема бромокриптина могут быть признаки опухолевого роста (резкое повышение уровня пролактина в крови, превышающее физиологические значения, сужение полей зрения и появление другой неврологической симптоматики). После 20 нед. беременности уточнить размеры опухоли можно с помощью МРТ. Микропролактиномы во время беременности увеличиваются в размерах у 1,6—2,0 % больных. Увеличение размеров макропролактином во время беременности происходит чаще — у 15 % женщин (Дзеранова Л. К., 1999). В этих случаях требуется увеличение дозировки бромокриптина и/или присоединение к терапии соматостатина. В отдельных случаях может потребоваться экстренное оперативное вмешательство.

Наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза не является абсолютным показанием для оперативного родоразрешения. Больные с пролактиномами могут рожать самостоятельно. Показаниями к кесареву сечению являются: кровоизлияние в опухоль в анамнезе, прогрессирующий рост опухоли с угрозой потери зрения.

Кормление ребенка грудью при пролактиноме не противопоказано. При развитии лактостаза целесообразно использование бромокриптина для его устранения. В течение первого месяца после родов необходимо провести МРТ хиазмально-селлярной области.

3.2.4. Тиреотропиномы и гонадотропиномы

Тиреотропные аденомы составляют около 1 % всех новообразований гипофиза. Клинически эти аденомы чаще всего проявляют себя как нефункционирующие. В очень редких случаях тиретропиномы могут приводить к гиперфункции щитовидной железы и развитию тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика с диффузным токсическим зобом проводится с помощью гормонального исследования. Для токсического зоба характерно повышение уровня T_3 и T_4, а также их свободных фракций, при этом секреция тиреотропина угнетается по механизму обратной отрицательной связи и содержание ТТГ в сыворотке крови оказывается сниженным. Тиреотропинома, вызвавшая тиреотоксикоз, сопровождается повышенным уровнем как тиреоидных, так и тиреотропного гормона. Выявление аденомы гипофиза с помощью КТ или ЯМРТ подтверждает диагноз.

Особую группу тиреотропином составляют так называемые «вторичные аденомы» — ТТГ-продуцирующие опухоли гипофиза, развивающиеся у пациентов с первичным гипотиреозом. Эти аденомы являются клинически нефункционирующими, однако вносят свои особенности в лечение больных гипотиреозом. По современным представлениям (Американская ассоциация эндокринологов, 2002), увеличение дозы заместительной терапии L-тироксином должно вестись до нормализации уровня ТТГ. В отношении больных со вторичными тиреотропными аденомами гипофиза этот принцип, очевидно, невыполним, поскольку лечебная заместительная доза тиреоидных препаратов недостаточна для подавления гормональной активности опухоли гипофиза. У таких пациентов критериями адекватности заместительной терапии должны служить клинические признаки, а также содержание в крови общего и свободного тироксина.

Клинически нефункционирующие тиреотропиномы должны наблюдаться и лечиться в соответствии с алгоритмом, приведенным в п. 3.2.1. В том случае, если ТТГ-продуцирующая аденома вызывает гиперфункцию щитовидной железы, необходима транссфеноидальная селективная аденомэктомия после медикаментозного купирования тиреотоксикоза.

Гонадотропные аденомы более распространены, нежели тиреотропные, и могут составлять до 30—35 % всех опухолей гипофиза. В подавляющем большинстве случаев они являются клинически нефункционирующими, поскольку либо не вызывают значимую гиперсекрецию ФСГ и ЛГ, либо обнаруживаются у женщин в менопаузе или у мужчин немолодого возраста, у которых затруднена объективная оценка половой функции.

В тех случаях, когда гонадотропиномы манифестируют клинически, они могут вызывать следующую симптоматику. Отмечается, что у мальчиков с гонадотропиномами можно наблюдать увеличение размеров половых органов по сравнению с возрастной нормой. Однако наиболее частым проявлением функционирующих гонадотропином у молодых людей является гипогонадизм. Это на первый взгляд парадоксальное явление объясняется следующим.

Для хроноструктуры гипофизарно-гонадной системы у мужчин характерно сочетание импульсного режима и циркадианного ритма секреции гонадотропных гормонов и тестостерона (Шустов С. Б. [и др.], 2000). Многократные в течение суток исследования крови (каждые 30 мин и чаще) показали, что у здоровых мужчин зрелого возраста секреция ЛГ и ФСГ осуществляется частыми импульсами, которые равномерно распределяются в течение суток. Продолжительность импульсов составляет 40—50 мин, а межимпульсного периода — 55—70 мин. Что касается суточного ритма, то максимум секреции ФСГ и ЛГ в норме наблюдается примерно в 7 ч утра и ему соответствует наиболее высокий уровень тестостерона. Эпизодический характер секреции гонадотропинов появляется у мальчиков в препубертатном периоде. В период пубертата происходит значительное увеличение пиков секреции ЛГ, которые отмечаются преимущественно в ночные часы. Появление импульсной секреции ЛГ и ФСГ на протяжении 24 ч характеризует окончание периода полового созревания мальчиков. По-видимому, избыточная продукция гонадотропинов аденомой может приводить к утрате пульсативности и суточного ритма секреции ФСГ и ЛГ. Пульсативность — необходимое условие нормального воздействия гликопротеидных гормонов на орган-мишень. Можно полагать, что монотонная секреция гонадотропинов сопровождается снижением их физиологического эффекта и формированием гипогонадизма. Вместе с тем данное положение еще нуждается в экспериментальном и клиническом подтверждении.

Вторым возможным механизмом развития гипогонадизма у пациентов с активными гонадотропиномами может быть формирование аутоиммунного орхита. В настоящее время имеются экспериментальные данные, что при избыточной заместительной терапии у мышей с врожденным дефицитом гонадотропинов развивается аутоиммунный процесс в семенниках (Kennet D. L. [et al.], 1995).

Ведение клинически нефункционирующих гонадотропином осуществляется в соответствии с принятыми алгоритмами (см. п. 3.2.1). Если у молодого человека с гонадотропиномой развивается гипогонадизм, необходимо проведение активных лечебных мероприятий, при этом хирургическое удаление опухоли является методом выбора.

3.2.5. Общие принципы хирургического лечения аденом гипофиза

На сегодняшний день именно хирургический метод остается основным в широком арсенале имеющихся способов лечения опухолей гипофиза. Использование принципов микрохирургии и внедрение операционного микроскопа позволили значительно улучшить результаты хирургических вмешательств. Послеоперационная летальность при удалении аденом за последние три десятилетия снизилась в среднем от 25—30 до 3,4—7,8 % (Мелькишев В. Ф., 1997) и даже до нуля в некоторых клиниках (Jho H. D. [et al.], 1997). При этом обеспечивается практическое выздоровление с восстановлением трудоспособности у 60,3—75 % оперированных больных.

Показания к оперативному лечению и выбор операционного доступа. В различные годы становления нейрохирургии показания к оперативному удалению аденом гипофиза были разнообразными. Зачастую это зависело не столько от реальных размеров опухоли и вызываемой симптоматики, сколько от возможностей, опыта конкретного нейрохирурга и его оснащенности. И до сих пор еще существуют значительные разногласия в определении показаний к оперативному удалению аденом гипофиза. Появившиеся в последние десятилетия новые лекарственные препараты, особенно группы агонистов дофамина, в корне изменили показания к оперативному лечению пролактином. Новые методы протонной терапии также могут на определенных этапах быть альтернативой оперативному лечению. Однако, несмотря на некоторое разночтение в определении показаний, основные принципы в настоящее время четко сформулированы.

Можно выделить абсолютные и частные показания к оперативному лечению различных аденом гипофиза.

Абсолютными показаниями к операции независимо от выраженности гормональной активности опухолей являются следующие:

1) снижение остроты и сужение полей зрения, связанное с экстраселлярным ростом опухоли и сдавлением хиазмы и зрительных нервов;

2) нарушение функции глазодвигательных нервов в связи с параселлярным ростом опухоли;

3) нарушение оттока ликвора, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленные вдавлением опухоли в дно III желудочка;

4) кровоизлияние в опухоль;

5) назальная ликворея, вызванная разрушением опухолью дна турецкого седла и его диафрагмы;

6) продолженный рост опухоли, несмотря на консервативное лечение, в том числе и лучевую терапию.

Частные показания определяются клиническими проявлениями секретирующих аденом гипофиза:

- для кортикотропиномы — болезнь Иценко — Кушинга независимо от размеров опухоли; синдром Нельсона независимо от размеров опухоли;
- для соматотропиномы — акромегалия (в качестве метода выбора либо в качестве первого этапа или при отсутствии эффекта от лучевой терапии);
- для пролактиномы — отсутствие эффекта от терапии бромкриптином или другими препаратами этой группы при наличии выраженной импотенции, бесплодия (при желаемой беременности), нечувствительности к препаратам группы бромкриптина или их непереносимости;

— для тиреотропиномы — прогрессирующий тиреотоксикоз (при неэффективности консервативного лечения);
— для гонадотропиномы — выраженная импотенция или бесплодие (при желаемой беременности).

Выбор оперативного доступа. Еще больше дискуссий в мировой литературе вызывает выбор операционного доступа. В определении пути к удалению новообразований гипофиза до сего момента существует значительное расхождение мнений (Jho H. D. [et al.], 1997). Ряд авторов считают более разумным сублабиальный транссфеноидальный подход, другие отдают предпочтение трансназально-транссфеноидальному доступу, третьи — субфронтальному одно- или двустороннему. Часто можно встретить описание транскаллезного либо в отдельных случаях птерионального доступа. Существуют и другие более редко встречающиеся модификации доступов (трансэтмоидальный, трансорбитальный, трансоральный и др.). Однако все это разнообразие возникших операционных доступов можно разделить на два принципиально различающихся и наиболее часто используемых подхода: транскраниальный и транссфеноидальный. Авторы, имеющие наибольшее число наблюдений и самую обширную практику, в целом пришли к формированию наиболее общепринятых показаний для выбора того либо иного оперативного доступа (Jho H. D. [et al.], 1997).

В настоящее время считается, что абсолютных показаний для выбора транскраниального доступа всего три:

1) выраженный параселлярный рост с инвазией в кавернозный синус;
2) выраженный супраретроантеселлярный рост с прорастанием в третий и боковые желудочки;
3) наличие узкой перемычки между супраселлярным и инфраселлярными узлами опухоли.

Во всех остальных случаях в качестве доступа выбора должен быть использован транссфеноидальный путь (Jho H. D. [et al.], 1997).

Транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза. Стремление к тотальному селективному удалению аденомы и снижению частоты интраоперационных повреждений содержимого кавернозных синусов, зрительных нервов и диафрагмы турецкого седла обусловило использование эндоскопической техники, ранее применявшейся при лечении заболеваний околоносовых пазух и при транссфеноидальных операциях (Heilman C. B. [et al.], 1997).

Результаты вмешательств свидетельствуют о таких основных преимуществах методики, как возможность панорамного обзора полости клиновидной пазухи и турецкого седла, четкой дифференциации опухолевой и нормальной ткани гипофиза, ранней диагностики и устранения ликвореи. Жесткие и фиброэндоскопы, имеющие различный диаметр и угол бокового обзора, используются как в сочетании с операционным микроскопом, так и без него на разных этапах операции. В отличие от ограниченного тубулярного обзора микроскопа, оптическая система эндоскопа с боковым и ретроградным обзором 0—120° позволяет осмотреть структуры, расположенные супра- и ретроселлярно, идентифицировать экстраселлярные участки опухоли, а также радикально удалить аденому при максимальной сохранности неизмененной ткани аденогипофиза (Jho H. D. [et al.], 1997).

В мире за последние несколько десятилетий накоплен большой опыт хирургии аденом гипофиза трансназосфеноидальным доступом (Гофман В. Р. [и др.], 1995; Jho H. D. [et al.], 1997).



Рис. 3.33. Общий вид универсальной рентгеновской С-образной дуговой системы «Polystar-System 2» (Германия), обеспечивающей боковую флюороскопию при транссфеноидальном удалении аденом гипофиза

В последние годы обязательным атрибутом данного типа оперативных пособий является использование эндоскопической техники. Проведение эндоскопического видеомониторинга при модифицированном транссептальном транссфеноидальном доступе к гипофизу является технически возможным и целесообразным, так как данный метод позволяет визуализировать основные анатомические ориентиры клиновидной пазухи при панорамном обзоре ее полости и тем самым обеспечивает оптимальный подход ко дну и содержимому турецкого седла.

Все оперативные вмешательства проводятся под общей многокомпонентной анестезией с интубацией трахеи. Обязательным является использование универсальной рентгеновской С-образной системы, которая располагалась бы таким образом, чтобы обеспечить получение боковой проекции черепа, ХСО, клиновидной пазухи и турецкого седла (рис. 3.33).

Пациент укладывается на операционный стол, головной конец которого приподнят на 30°. При этом хирург находится справа от больного на уровне его груди.



Рис. 3.34. Интраоперационная пневмоцистернография при эндосупраселлярном росте аденомы гипофиза

Перед операцией при эктраселлярном росте опухоли эндолюмбально вводят 20 мл кислорода для верификации верхнего полюса новообразования и обеспечения оптимально безопасных манипуляций интраоперационно (рис. 3.34).

Путем введения 10—15 мл 0,5 % раствора новокаина выполняют инфильтрационную анестезию и гидропрепаровку мягких тканей перегородки носа слева. Вертикальный разрез слизистой оболочки производят в области перегородки левого преддверия носа, отступив 1—2 мм назад от свободной границы четырехугольного хряща. Линия разреза имеет протяженность от дна носовой полости

до места соединения перегородки носа с основным хрящом крыла носа. Слизистую оболочку перегородки носа отделяют от хряща и надкостницы тупым способом. Выполняют вертикальный разрез хряща с переходом на противоположную сторону, после чего производят аналогичное отделение слизистой оболочки с контралатеральной стороны. Хрящевой отдел перегородки носа мобилизуют в правую сторону и удаляют хрящевой гребень по дну носа.

В большинстве случаев освещенность операционного поля и прямолинейный обзор, обеспечиваемые операционной лупой, достаточны для хорошей визуализации интересующих анатомических структур на этапе резекции хрящевого и большей части костного отделов перегородки носа. Проведение эндовидеомониторинга начинают с момента резекции костной части перегородки носа кусачками Luk. На этом этапе операции хорошо визуализируются нижние отделы перпендикулярной пластинки решетчатой кости, верхние отделы сошника, отделенные и разведенные в стороны участки слизистой оболочки носа (рис. 3.35).

При возникновении кровотечения из костных структур перегородки или слизистой оболочки задних отделов носовой полости легко удается визуализировать источник геморрагии и осуществить эффективный гемостаз. Далее с помощью кусачек Luk и долота по направлению к сфеноидальному синусу удаляют нижние отделы перпендикулярной пластинки решетчатой кости, верхнюю часть сошника; мобилизовывают и удаляют клиновидный клюв (см. рис. 3.35).

Проведение эндовидеомониторинга при подходе к передней стенке основной пазухи оправданно для уточнения локализации клиновидного клюва. Одновременное с этим выполнение боковой флюороскопии черепа обеспечивает точность выбора места трепанации передней стенки сфеноидального синуса. Во время резекции перегородки носа неподвижной фиксации эндоскопа в операционной ране не требуется.

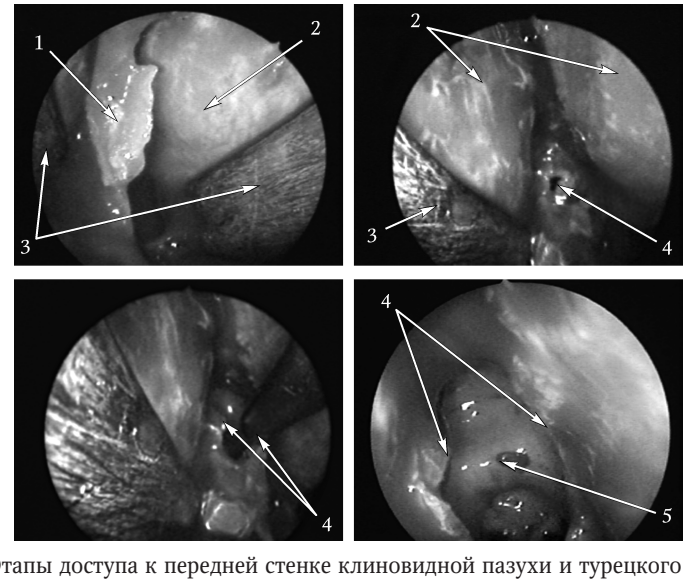


Рис. 3.35. Этапы доступа к передней стенке клиновидной пазухи и турецкого седла (*а*—*г*):

1 — остатки резецируемой перегородки носа, перпендикулярной пластинке решетчатой кости; 2 — отведенные листки слизистой оболочки носа; 3 — носовое зеркало; 4 — поэтапно формируемое отверстие в передней стенке клиновидной пазухи; 5 — дно турецкого седла

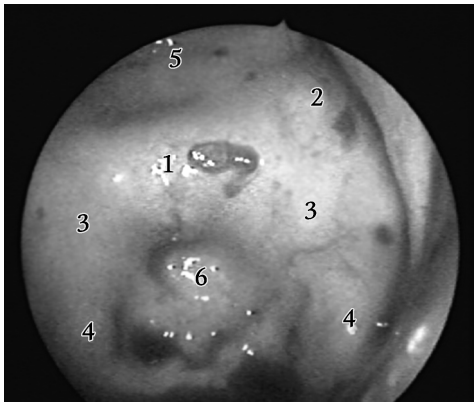


Рис. 3.36. Эндоскопические ориентиры клиновидной пазухи:

1 — дно турецкого седла; 2 — выпуклость зрительного нерва; 3 — выпуклость сонных артерий; 4 — выпуклость тройничного нерва; 5 — площадка клиновидной кости; 6 — блюменбахов скат (скат черепа)

После удаления клиновидного клюва, как правило, полость основной пазухи оказывается вскрытой. Тем не менее величина созданного отверстия передней стенки синуса (3—5 мм) недостаточна для дальнейших манипуляций. После вскрытия клиновидной пазухи вход в нее расширяется щипцами-выкусывателями Hajek и/или долотом. В полость сфеноидального синуса вводят эндоскоп, с помощью которого осуществляется панорамный обзор пазухи. При этом определяют важнейшие анатомические ориентиры синуса, верифицируя дно турецкого седла и проекцию его срединной линии (рис. 3.36).

Первый важный эндоскопический ориентир — это медиальная стенка клиновидной пазухи (межпазушная перегородка), которая визуализируется сразу после выполнения сфеноидотомии в абсолютном большинстве случаев. Только в 2—4 % наблюдений она полностью отсутствовала. Перегородка пазухи представляла собой костную пластинку, покрытую с двух сторон слизистой оболочкой, которая изнутри выстилала полость основной пазухи.

Следует отметить, что форма, локализация и толщина перегородки пазухи достаточно вариабельны. В большинстве наблюдений перегородка проходила по средней линии или почти по средней линии от передней стенки клиновидной пазухи до турецкого седла, разделяя полость синуса на две равные части. Однако до 45 % случаев перегородка пазухи отклонялась от первоначальной позиции в ту или иную сторону. В результате клиновидная пазуха разделялась на два неравных отдела, причем в некоторых случаях размеры одной части значительно превышали размеры другой. Подобное анатомическое расположение перегородки приводило к тому, что она оканчивалась на выпуклостях ВСА и зрительных нервов. В 20 % наблюдений обнаружены добавочные перегородки, которые полностью или частично разделяли сфеноидальный синус на 2—3 отдела (рис. 3.37).

Для хорошей визуализации полости синуса в большинстве наблюдений требуется удаление срединной межпазушной перегородки. Когда она значительно отклоняется от средней линии и при подходе к турецкому седлу локализуется вне проекции его дна, резецируются только ее начальные отделы. Дополнительные перегородки пазухи удаляются только в том случае, если они проходят в области дна седла в месте предполагаемой трепанации и препятствуют ориентации в полости пазухи.

Второй важный эндоскопический ориентир в клиновидной пазухе — это выпуклость дна седла, которая определяется после удаления межпазушной перегородки при панорамном обзоре полости сфеноидального синуса. Она относительно легко идентифицируется. Это образование представляет собой возвышение округлой или овальной формы и располагается в области задней трети верхней

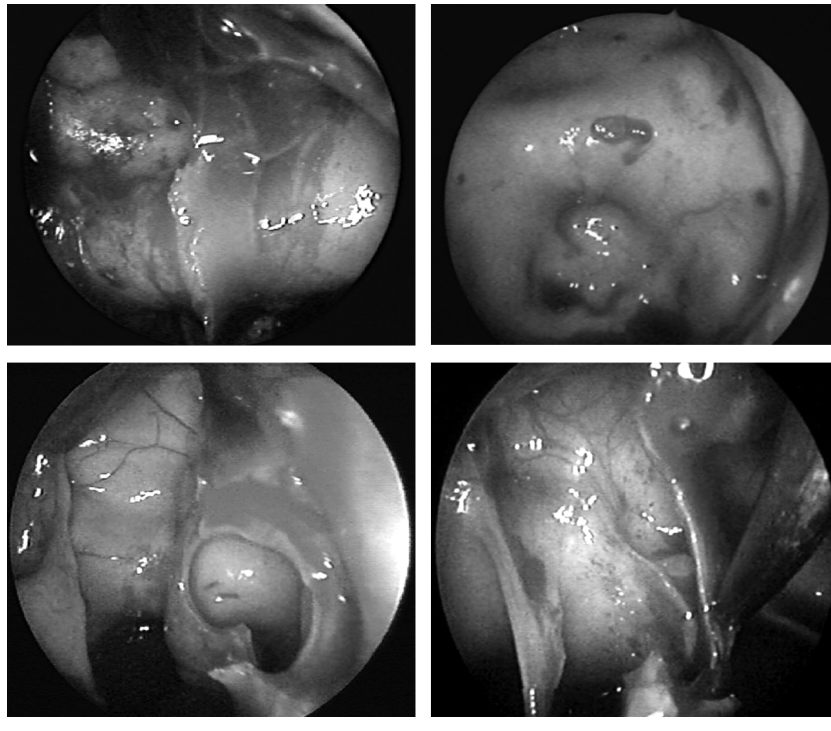


Рис. 3.37. Варианты (*а—г*) строения межпазушных перегородок клиновидной пазухи

стенки пазухи. Сверху дно седла ограничено клиновидной площадкой, которая визуализируется во всех случаях и какой-либо зависимости от типа пневматизации сфеноидального синуса не имеет. По бокам с обеих сторон локализуются выпуклости ВСА и каналов зрительных нервов, а также опто-каротидный карман. В нижней своей части в области задней стенки синуса дно переходит в углубление, соответствующее блюменбахову скату (скат черепа) (см. рис. 3.36).

Впадина блюменбахова ската расположена непосредственно под выпуклостью дна турецкого седла и представляет собой заднюю стенку клиновидной пазухи. Выраженность этого образования зависит от типа строения синуса. Наибольшая глубина впадины (в среднем 1,2 мм) соответствует селлярному, а наименьшая (в среднем 0,5 мм) — преселлярному варианту пневматизации. При преселлярном варианте клиновидной пазухи выпуклость дна турецкого седла наименее выражена. При селлярном типе пневматизации основной пазухи выпуклость дна седла отчетливо контурируется и достигает максимальной выраженности.

Следующий эндоскопический ориентир в пазухе — это парные выпуклости внутренних сонных артерий. В большинстве случаев эти структуры были доступны эндоскопической визуализации при панорамном осмотре пазухи, когда торец оптической системы располагался на уровне сфеноидотомии.

Дальнейшее введение эндоскопа и установка его торца на расстоянии 4—5 мм от дна седла позволяют детально рассмотреть возвышенности ВСА. Необходимо отметить, что строение возвышений ВСА различалось в зависимости

от типа пневматизации клиновидных пазух. При преселлярном типе пазухи выпуклость ВСА была наименее выраженной и идентифицировалась реже.

Каналы зрительных нервов формируют парные выпуклости в полости основной пазухи, которые всегда достаточно хорошо визуализируются. Выпуклости в проекции каналов зрительных нервов определяются в верхней части боковой стенки клиновидной пазухи. Они локализуются по обе стороны от дна турецкого седла выше выпуклостей каналов ВСА. Возвышения имеют вид двух симметрично расположенных валиков, причем глубина внедрения последних в полость пазухи зависит от типа пневматизации сфеноидального синуса.

Выпуклости ВСА и зрительных нервов в верхнем боковом углу клиновидной пазухи образуют опто-каротидный карман. Он представляет собой углубление между верхней частью преселлярного сегмента ВСА и латеральным отделом выпуклости канала зрительного нерва. Медиально он ограничен возвышением передней стенки турецкого седла в проекции гипофиза. Верхнечелюстные ветви тройничных нервов образуют парные выпуклости в полости клиновидной пазухи. Размер возвышения обусловлен типом пневматизации основной пазухи.

Установлено, что наиболее удобно производить доступ и выполнять эндовидеомониторинг при селлярном типе пневматизации сфеноидального синуса, который позволяет сформировать обширную сфеноидотомию (высотой до 15 мм). При диаметре эндоскопа 4,0—5,8 мм и расположении в полости пазухи оптической системы с микроинструментарием друг над другом в вертикальной плоскости достигается максимальный угол операционного действия, равный в среднем 19°.

Наименее благоприятным оказывается преселлярный тип пневматизации пазухи, так как вертикальный размер трепанационного дефекта достоверно меньше (в среднем 10 мм), что значительно ограничивает угол операционного действия, в среднем до 16°, вследствие чего ориентация в окружающих структурах и мануальные действия хирурга затруднены.

В подобных случаях для достижения максимально широкого костного дефекта целесообразно расширять сфеноидное отверстие с помощью костных ложек, кусачек Luk и носовых щипцов-выкусывателей Hajek. После расширения сфеноидного отверстия до величины около 20×15 мм (при селлярном типе пневматизации пазухи) местонахождение инструментария определяют с помощью боковой флюороскопии и в полость пазухи вводят эндоскоп. Эти манипуляции необходимы для получения панорамного обзора полости синуса, а также беспрепятственного соосного продвижения в него других инструментов.

Самое главное во время доступа и эндоскопической ориентировки в клиновидной пазухе — правильно наметить место выполнения пункции и дальнейшей трепанации дна турецкого седла. После пункции турецкого седла полученный дефект расширяется с помощью микрокусачек типа Kerrison приблизительно до размеров 12×12 мм. Анатомическими ориентирами, ограничивающими дефект дна седла, являются: по бокам — края обеих пещеристых пазух, сверху — место соединения диафрагмы турецкого седла с бугорком седла (1—2 мм ниже клиновидной площадки), снизу — передние отделы впадины ската. Манипуляции микрокусачками осуществляют только при непрерывном эндовидеомониторинге, поскольку необходимым условием для идентификации пещеристых пазух и других важнейших в функциональном отношении анатомических структур является увеличение эндоскопа в 8—10 раз. Осторожное поэтапное расширение трепанационного окна путем «выкусывания» кости под визуальным контролем является

эффективной методикой для создания обширного дефекта дна и дальнейшего адекватного обзора содержимого турецкого седла (рис. 3.38).

После выполнения трепанации для обнажения опухоли микроскальпелем выполняется Y- или X-образный разрез твердой мозговой оболочки (ТМО). После рассечения ТМО жесткий эндоскоп фиксируется в операционной ране с помощью специального держателя, конструкция которого позволяет неподвижно расположить эндоскоп в нужной позиции и непрерывно осуществлять эндовидеомониторинг. При необходимости положение эндоскопа быстро и без технических трудностей меняется.

При осмотре ткани, пролабирующей в разрез ТМО, в 96 % наблюдений сразу обнаруживается опухоль. На фоне нормальной ткани гипофиза, имеющей, как правило, красно-бурый цвет, опухолевая ткань определяется в виде узлов с хорошо выраженными границами, в большинстве случаев имеющих желтовато-розовый цвет и менее твердую консистенцию (рис. 3.39).

В 3—4 % случаев при осмотре передней поверхности гипофиза новообразование не визуализируется. Как правило, это бывает при микроаденомах, локализующихся в задних отделах седла. В таких случаях аденогипофиз целесообразно приподнять кверху и верифицировать задние отделы седла, а иногда даже вертикально рассечь микроскальпелем и выполнить ревизию его более глубоко лежащих отделов. В результате этого выявляется опухолевая ткань, имеющая мягкую консистенцию.

Зачастую еще на этапе пункции содержимого турецкого седла аспирируется кистозная жидкость желтовато-бурого цвета. После рассечения ТМО при панорамном обзоре пазухи внутри седла выявляется полость кисты. При введении торца эндоскопа в эту полость обнаруживается небольшое количество остаточной жидкости.

Таким образом, 8—10-кратное увеличение, получаемое при использовании эндоскопа, позволяет четко дифференцировать нормальную и патологическую ткани гипофиза практически во всех случаях.

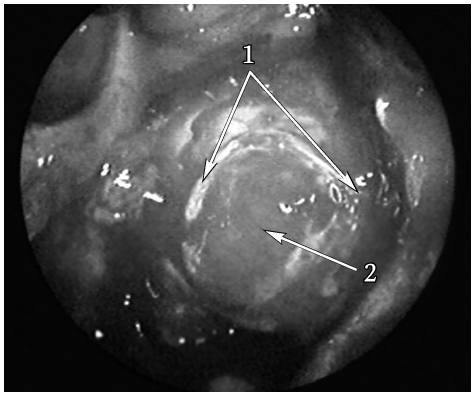


Рис. 3.38. Эндоскопическая картина после создания дефекта в дне седла и рассечения ТМО:
1 — ТМО; 2 — аденома гипофиза

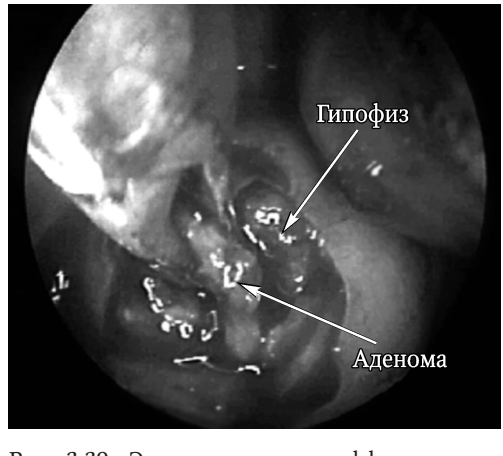


Рис. 3.39. Эндоскопическая дифференциация опухоли и гипофиза (забор материала для гистологического исследования)

При наличии плотных узлов опухоли для облегчения их удаления используются криодеструкция и ультразвуковая дезинтеграция.

После доступа к турецкому седлу и опухоли осуществляется навигация активной части криоканюли в толщу опухолевой ткани с помощью эндоскопа и электронно-оптического преобразователя (рис. 3.40, 3.41), что позволяет вызвать деструкцию опухолевой ткани и предотвратить кровотечение.

Процесс замораживания длится около 10 с, экспозиция — от 30 до 60 с и размораживание — 25 с. В зависимости от времени замораживания формируется зона крионекроза, соответствующая размерам опухоли от 7 до 15 мм в диаметре. Для достижения 100 %-ного некроза рассчитанного объема опухолевой ткани применяется трехкратное последовательное замораживание и размораживание.

Отмечено, что после выполнения деструкции визуально ткани не изменяются, сохраняя прежний цвет, однако кровотечение из опухоли или вовсе отсутствует, или значительно уменьшается. Далее с помощью ультразвукового дезинтегратора и микрохирургической техники разрушенная ткань опухоли парциально удаляется. При размерах опухоли более 1,5 см в диаметре криодеструкция новообразования выполняется фрагментарно, сочетаясь с последующим удалением разрушенных с помощью ультразвукового дезинтегратора и микрохирургической техники опухолевых тканей.

Опухолевая ткань удаляется с помощью микрокусачек, микроотсоса, гипофизарных ложек и кюреток различного размера, а также ультразвукового дезинтегратора под непосредственным контролем эндоскопа и этапной боковой флюороскопии (рис. 3.42). При удалении опухолевого узла хорошо визуализируются эндоселлярные структуры, а также особенности взаимоотношения новообразования с аденогипофизом. После удаления инфра- и эндоселлярных фрагментов опухоли с помощью эндовидеомониторинга и флюороскопии удается осмотреть супраселлярные отделы опухоли и поэтапно их удалить. Непосредственный визуальный контроль участков опухолевой ткани, захватываемых микрощипцами или ультразвуковым отсосом, в большинстве оперативных вмеша-

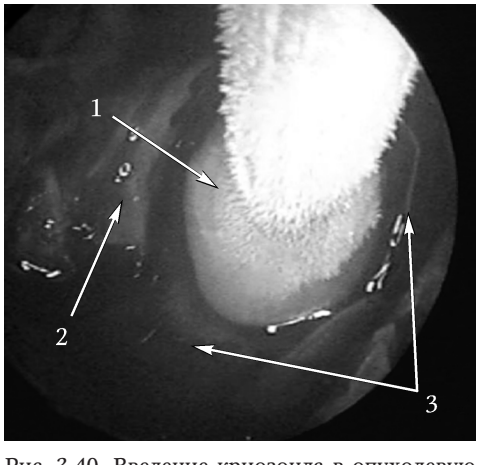


Рис. 3.40. Введение криозонда в опухолевую ткань:

1 — криозонд; 2 — твердая мозговая оболочка; 3 — ткань аденомы гипофиза

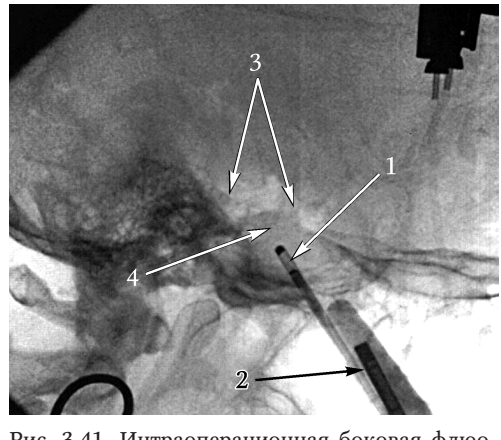


Рис. 3.41. Интраоперационная боковая флюороскопия в ходе криодеструкции аденомы:

1 — активная часть криоканюли; 2 — жесткий эндоскоп; 3 — заполненные кислородом хиазмальные цистерны; 4 — опухоль гипофиза

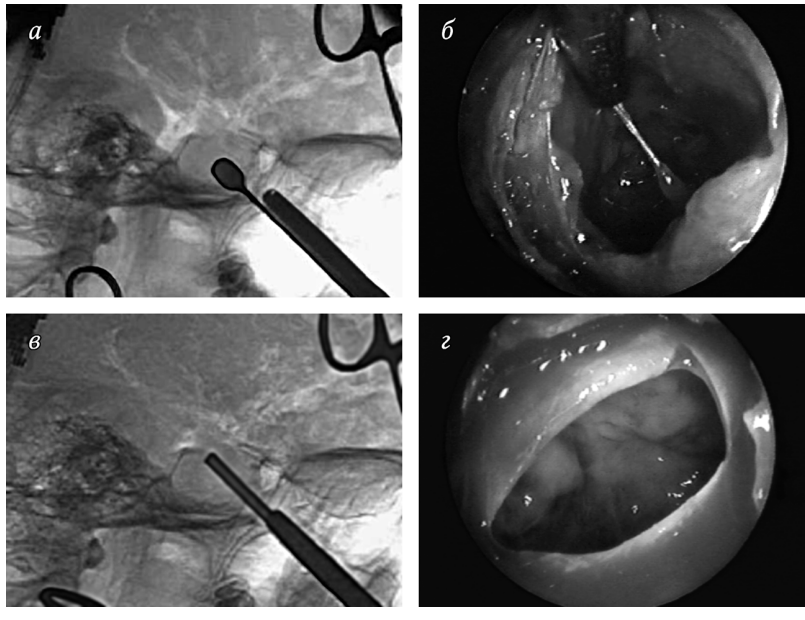


Рис. 3.42. Боковая флюороскопия на этапе удаления аденомы гипофизарными ложками (*а*); удаление ткани аденомы ультразвуковым дезинтегратором под контролем эндоскопа (*б*); боковая флюороскопия на этапе удаления супраселлярных фрагментов аденомы гипофиза ультразвуковым дезинтегратором (*в*); эндоскопический обзор полости турецкого седла после удаления опухоли (*г*)

тельств позволяет избежать травматизации нормальной ткани гипофиза, тракции прилежащих нервно-сосудистых образований. Двойной контроль дает уверенность хирургу в точном расположении микроинструментария относительно срединной линии турецкого седла, а также позволяет визуализировать глубину введения инструментов в его полость, что является актуальным для сохранения целостности диафрагмы седла и других функционально важных анатомических структур.

Эндоскопическая визуализация, позволяющая дифференцировать опухоль от нормальной ткани гипофиза и выявить характер взаимоотношений аденомы с окружающими структурами, является ценной информацией для нейрохирурга, которой он руководствуется при определении конкретной тактики удаления опухоли и объема вмешательства. Используя такие преимущества эндоскопии, как мощное освещение, феномен эндомикроскопии и наличие бокового обзора, хирург имеет возможность интраоперационно точно определить границы аденомы, а также оценить локализацию и размеры оставшихся неудаленных фрагментов опухоли. Стремясь улучшить радикальность вмешательства и избежать в дальнейшем рецидивов, хирург старается максимально полно удалить оставшиеся части аденомы. Однако при расширении объема операции увеличивается риск травматизации анатомических образований либо тесно прилегающих к аденоме, либо имеющих опухолевую инвазию.

После удаления аденомы оцениваются радикальность вмешательства и эффективность гемостаза (см. рис. 3.42). Для остановки кровотечения достаточно ввести на 2—3 мин в клиновидную пазуху и полость седла турунду с перекисью

водорода. Иногда при этапном эндовидеомониторинге выявляется продолжающееся кровотечение из глубины турецкого седла, что требует повторной тампонады пазухи турундой с перекисью водорода, реже — применения капрофера. Операцию завершают только в том случае, если при эндоскопическом осмотре не определяется остатков опухоли, а также подтверждена эффективность гемостаза. После удаления опухоли и верификации адекватности гемостаза в полость удаленной опухоли вводят гемостатическую губку для профилактики синдрома пустого турецкого седла и окончательного гемостаза. После этого целесообразно выполнить пластику дна турецкого седла.

Для профилактики инфекционных осложнений в конце операции в клиновидную пазуху необходимо вводить 1,0 г порошка цефалоспорина 2—4-го поколения. Операцию заканчивают передней петлевой тампонадой носа по Воячеку и наложением пращевидной повязки на нос.

При правильном и последовательном использовании эндокопической техники в ходе транссфеноидальной операции удается радикально удалить опухоль (рис. 3.43), при этом нормальные ткани гипофиза не травмируются, нет и гипопитуитарных расстройств, отмечается значительный регресс гормональных и зрительных нарушений.

Хирургия аденом гипофиза с использованием транскраниальных доступов. При операциях на гипофизе ранее применялись три основных транскраниальных доступа: лобный, лобно-боковой и височный. В настоящее время используются различные варианты лобного (субфронтального) доступа: лобный (по средней линии), межлобный, лобно-боковой, двухсторонний лобный (бифронтальный) и субфронтальный — транссфеноидальный. Субфронтальные доступы производятся в положении больного лежа на спине под общим интратрахеальным наркозом.

Разрез мягких тканей при одностороннем доступе может быть подковообразным (с отступом на 2—3 см кверху от переносицы до виска) или линейным (по краю волосистой части лба с заходом на висок и на 3—4 см за среднюю линию). При необходимости могут использоваться различные варианты бифронтального разреза. Линейный разрез косметически предпочтителен. Чаще используется доступ справа на недоминантном полушарии (у правшей). Отделяется кожно-апоневротический лоскут с таким расчетом, чтобы была обнажена

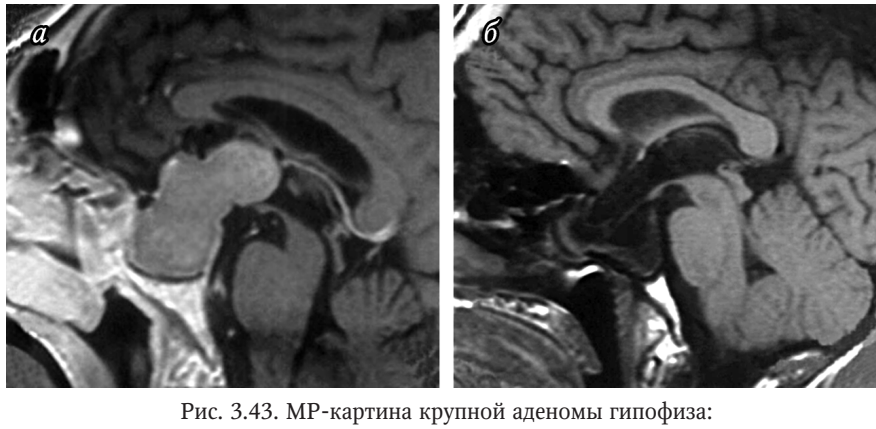


Рис. 3.43. МР-картина крупной аденомы гипофиза:
а — до транссфеноидального вмешательства; *б* — после транссфеноидального вмешательства

лобная кость до надбровной дуги. Костный лоскут выпиливается в лобной кости из 4 или 5 фрезевых отверстий и отбрасывается на надкостнице и височной мышце к виску. Распил в надбровной области делается как можно ближе к основанию черепа, чтобы лобную долю меньше травмировать при ее подъеме. В случае необходимости при этом можно пожертвовать состоянием лобной пазухи. Слизистая ее атравматично смещается к лобно-носовому ходу. Пазуха обрабатывается антибиотиками и антисептиками, временно изолируется от полости черепа. После удаления опухоли и шва ТМО выполняется пластика лобной пазухи «фартуком» надкостницы.

Твердая мозговая оболочка рассекается над лобной долей ближе к основанию черепа линейным разрезом от сагиттального синуса до височной доли, где он при необходимости дугообразно изгибается над сильвиевой щелью. Иногда, при гигантских размерах опухоли и протрузии мозга, необходимо сделать послабляющие разрезы ТМО над лобной долей. Перед подъемом лобной доли иногда коагулируются и пересекаются вены ее конвекситальной и медиальной поверхностей, впадающие в сагиттальный синус. Однако в последние годы в подавляющем большинстве случаев возможности микрохирургической техники позволяют этого избежать (Michael Gaab R., 2001).

В дальнейшем с помощью шпателя с гибким фиксатором поднимается полюс лобной доли и обнаруживается обонятельный нерв, который при таком подходе коагулируется вместе с артериями и венами, проходящими по его поверхности, и пересекается. Поднимается лобная доля, и в задних отделах передней черепной ямки обнаруживаются в прехиазмальной области такие ориентиры, как лимб, хиазмальная борозда, клиновидный отросток, бугорок турецкого седла и отверстие канала зрительного нерва. После рассечения арахноидальной мембраны прехиазмальной цистерны выделяются зрительные нервы и хиазма, между которыми и бугорком турецкого седла обнаруживается передне-верхняя поверхность опухоли гипофиза.

С целью меньшего травмирования лобной доли и сохранения обонятельного нерва при небольших и средних опухолях гипофиза с супраантеселлярным ростом иногда может использоваться межлобный доступ. Разрез мягких тканей линейный, как и при обычном лобном доступе, но кость выпиливается с заходом за среднюю линию на 1,5—2 см. Твердая мозговая оболочка рассекается вдоль сагиттального синуса на 2—3 см, а затем под углом 90° над лобной долей ближе к основанию черепа. Вены медиальной поверхности лобной доли, впадающие в сагиттальный синус, коагулируются и пересекаются. Двумя шпателями разводятся в стороны лобная доля на стороне доступа и сагиттальный синус, серповидный отросток и прилегающая к нему противоположная лобная доля. Арахноидальная оболочка в переднебазальных отделах межполушарной щели рассекается, что позволяет под контролем зрения развести лобные доли на основании вместе с обонятельными нервами без их повреждения. При этом обнажается прехиазмальная область с вышеперечисленными ориентирами. Недостатками этого подхода являются нередко возникающие ишемические расстройства в лобной доле из-за нарушения питания и венозного оттока.

При опухолях средних размеров с супра-, анте- и параселлярным ростом следует использовать лобно-боковой доступ, при котором возможно сохранение обонятельного нерва. Разрез мягких тканей, как и при предыдущих доступах, линейный, вдоль края волосистой части головы. Выпиливание костного лоскута

лобной кости производится с отступом от средней линии на 1—1,5 см с тем, чтобы сохранить вены, идущие с конвекситальной и медиальной поверхности к сагиттальному синусу; при этом частично трепанируется чешуя височной кости.

Твердая мозговая оболочка вскрывается линейным или клюшкообразным разрезом у надбровного края трепанационного отверстия. Для повышения подвижности лобной доли и уменьшения травматизации при ее подъеме в некоторых случаях следует рассечь арахноидальную оболочку в сильвиевой щели. При рассечении оболочки необходимо сохранить вены, проходящие в этой области.

Подход осуществляется с наружно-передних отделов передней черепной ямки в направлении кзади, к средней линии. Ориентирами при подходе к ХСО являются задний край медиального отдела малого крыла клиновидной кости, наклоненный отросток, отверстие канала зрительного нерва. При этом доступе хорошо видна не только анте-, но и параселлярная часть опухоли. Этот доступ предпочтителен при расположении узлов опухоли между зрительным нервом и ВСА, а также при распространении опухоли под ВСА и под височную долю.

Из более редко применяемых субфронтальных доступов заслуживает внимания трансцилиарный субфронтальный доступ, предложенный M. Sanchez-Vazquez, при котором производятся небольшой разрез мягких тканей по линии брови и треугольная костно-пластическая трепанация не более чем 4 см в поперечнике. Этот доступ требует применения микрохирургической техники. Необходимо стремиться к минимальному смещению лобной доли и, по возможности, к сохранению обонятельного нерва. Недостатками этого метода являются: наличие разреза на лице, что иногда сопровождается косметическими проблемами, а также манипуляции в узком и глубоком доступе и невозможность при необходимости его расширить.

Ранее уже упоминалось о том, что при переднем расположении хиазмы, а также при отсутствии или небольшом расстоянии между бугорком турецкого седла и передним краем хиазмы применение субфронтального доступа или затруднено, или невозможно, так как влечет за собой травмирование зрительных путей. В этих случаях может быть использован субфронтальный транссфеноидальный доступ, разработанный R. Rand, который объединяет в себе преимущества обоих классических подходов. Этот доступ обеспечивает хороший визуальный контроль при удалении как интра-, так и супраселлярной части опухоли, а также при отделении капсулы опухоли от хиазмы, зрительных нервов, ВСА, воронки и дна III желудочка.

Субфронтальный транссфеноидальный доступ начинается как один из выше описанных лобных подходов. Окончательное решение о необходимости транссфеноидального доступа принимается во время обнажения передних отделов ХСО и оценки топографо-анатомических взаимоотношений в ней. R. Rand (1964) предложил рассекать твердую мозговую оболочку над planum sphenoidale по средней линии и отводить ее края в стороны до наклоненных отростков. Передний межкавернозный синус он рекомендует коагулировать. Твердая мозговая оболочка может рассекаться подковообразным разрезом над бугорком турецкого седла между зрительными нервами основанием к площадке клиновидной кости после коагуляции межкавернозного синуса с помощью пинцета биполярной коагуляции с тонкими концами, исключающей повреждения зрительных нервов. При этом обнажаются бугорок турецкого седла, хиазмальная борозда, лимб и площадка клиновидной кости, которые резецируются с помощью специальных

желобоватых долот и небольших фрез. После их удаления обнажается слизистая оболочка верхнепередних отделов основной пазухи. При возможности слизистая оболочка сохраняется, в случаях ее повреждения она выскабливается. Основную пазуху обрабатывают растворами антисептиков. Верхнепередняя стенка турецкого седла резецируется фрезами, и обнажаются верхне-передние отделы капсулы. С целью профилактики менингита в основную пазуху вводится порошкообразный антибиотик (канамицин или цефалоспорин 2—4-го поколения) в количестве 25—50 тыс. ЕД, который не оказывает токсического воздействия на черепные нервы. Для предупреждения ликвореи основная пазуха тампонируется двумя кусочками мышцы, гемостатической губкой. Сверху на мышцы укладывается ранее выкроенный подковообразный лоскут твердой мозговой оболочки.

При «гигантских» опухолях гипофиза, распространяющихся супра-, анте-, пара- и ретроселлярно, врастающих в полость III желудочка до Монроевых отверстий, сдавливающих ножки мозга и мост, показан широкий бифронтальный доступ, позволяющий осмотреть все отделы ХСО и выяснить взаимоотношение этих опухолей с окружающими образованиями.

Бифронтальный доступ к передней черепной ямке и ХСО в настоящее время имеет ряд модификаций. Некоторые авторы рекомендуют выпиливать два костных лоскута, которые на височной мышце отбрасываются в обе стороны, другие предпочитают выпиливать один большой костный лоскут в лобных и одной из височных областей черепа с отбрасыванием его на височной мышце в одну сторону.

Твердая мозговая оболочка вскрывается вдоль нижнего края трепанационного отверстия с двух сторон до сагиттального синуса, который перевязывается двумя лигатурами, и между ними пересекается вместе с серповидным отростком у петушиного гребня. По возможности сохраняются вены, идущие от лобных долей к сагиттальному синусу. Лобные доли постепенно поднимают шпателями, которые крепятся к гибким фиксаторам. При бифронтальном доступе сохранить обонятельные нервы зачастую не представляется возможным. Ориентиры при подходе к ХСО — площадка клиновидной кости, лимб, хиазмальная борозда, отверстия каналов зрительных нервов. При антеселлярном росте, когда эти образования закрыты опухолью, следует на стороне ее меньшего распространения найти задний край малого крыла и по нему приближаться к клиновидному отростку зрительного нерва и ВСА.

Для большей мобилизации лобных долей рекомендуется рассечение арахноидальной оболочки вдоль сильвиевой щели с обеих сторон. Это обеспечивает хороший осмотр всей ХСО без значительной травматизации лобных долей.

Микрохирургия аденом гипофиза при субфронтальном подходе. Необходимость применения микрохирургической техники при удалении опухолей ХСО обусловлена сложностью анатомо-топографических взаимоотношений, возникающих при этих опухолях, которые интимно связаны с такими функционально важными образованиями, как зрительные нервы, хиазма, гипофиз, гипоталамус, и с кровоснабжающими их сосудами.

К настоящему времени определились основные принципы микрохирургии опухолей ХСО (Jho H. D. [et al.], 1997):

1. Принципиально изменилась сущность хирургических вмешательств в ХСО, что является отражением современного состояния микронейрохирургии.

2. Внедрение микрохирургической техники потребовало детального изучения микроанатомо-топографических взаимоотношений в ХСО и микрохирургической анатомии опухолей этой области.

3. Значительно повысились требования к защите функционально важных образований ХСО от операционной травмы.

4. Возросли возможности радикального удаления опухолей ХСО.

5. Внедрение микрохирургической техники поставило перед нейрохирургом задачу резкого снижения послеоперационной летальности.

Задачи микрохирургии различны при подходе к ХСО и при удалении опухоли. При подходе необходимо по возможности уменьшить тракцию лобных долей и сохранить вены лобных долей, впадающие в сагиттальный синус, и обонятельные нервы. Микрохирургическая техника позволяет уменьшить объем трепанации черепа и смещения лобных долей при подходе к ХСО. Однако необходим постоянный визуальный контроль на всех этапах удаления опухоли.

Уменьшение тракции и травматизации лобных долей обеспечивается как можно более приближенным к основанию черепа распилом при трепанации кости, правильно выбранным направлением смещения лобных долей, адекватным объему хирургического вмешательства на опухоли, производимого под постоянным визуальным контролем с помощью средств оптического увеличения.

При значительном количестве вен на конвекситальной и медиальной поверхностях лобной доли, впадающих в сагиттальный синус, с целью их сохранения лобный доступ может быть заменен на лобно-боковой подход.

Использование микрохирургической техники при удалении опухолей гипофиза необходимо с момента подхода к передним отделам ХСО. Вскрытие мембран прехиазмальной и хиазмальной цистерн должно производиться острым микрохирургическим крючком между сосудами, которые в них могут проходить. Обычно это мелкие ветви суб- и супраселлярной частей ВСА. Они идут по медиальной и нижней поверхностям зрительных нервов к передним отделам хиазмы, где образуют верхнее и нижнее прехиазмальные сплетения.

После вскрытия мембраны хиазмальной цистерны и удаления ликвора тонким аспиратором эти сплетения становятся хорошо видимыми. При дальнейшем подъеме лобной доли выявляются мелкие артерии, идущие от передних мозговых — передней соединительной артерии к передним отделам хиазмы. Бережное отношение к этим сосудам имеет существенное значение для сохранения кровоснабжения зрительных нервов и хиазмы (Jho H. D. [et al.], 1997).

При значительных сращениях капсулы опухоли с хиазмой и зрительными нервами и невозможности ее отделения без повреждения вышеперечисленных артерий часть капсулы следует оставить. Оптическое увеличение позволяет определить кровоснабжение капсулы опухоли. На ее поверхности хорошо видны артерии и более широкие вены, которые перед ее рассечением коагулируются с помощью биполярного коагулятора. Коагулирование сосудов должно проводиться осторожно вблизи зрительных нервов и хиазмы. Необходимо особо бережное отношение к артериям, отходящим от супраклиновидной части внутренней сонной артерии (ВСА).

Оптическое увеличение и применение микрохирургических приемов особенно необходимо при переднем предлежании хиазмы, когда передние отделы ее или прилежат к бугорку турецкого седла, или расстояние между ними не превышает 3—5 мм. В этих случаях следует использовать субфронтально-транссфе-

ноидальный доступ. Для этого с помощью фрезы резецируется площадка клиновидной кости, отделяется слизистая оболочка основной пазухи и трепанируется задняя стенка пазухи, что позволяет войти в полость турецкого седла спереди от хиазмы.

Использование микрохирургической техники является важным при отделении капсулы опухоли от нижней поверхности зрительных нервов и хиазмы. При этом приподнимание и отодвигание зрительного нерва кнаружи должны быть весьма осторожными, чтобы не повредить артерии, идущие по его нижней поверхности. При параселлярном росте опухоли она может под зрительным нервом и хиазмой распространяться к супраклиновидной части ВСА и охватывать ее со всех сторон. Выделение из опухоли ВСА следует производить под микроскопом с 12-кратным увеличением для предупреждения кровотечения из мелких артерий, отходящих от супраклиновидной части ВСА и питающих опухоль. Обнаруживаемые сосуды коагулируются пинцетом биполярной коагуляции с тонкими браншами.

После вычерпывания ложками ткани опухоли из полости турецкого седла или ее интракапсулярной аспирации с помощью ультразвукового дезинтегратора капсула постепенно спадается. После уменьшения объема новообразования появляется возможность постепенно подтягивать капсулу и отделять ее от передних мозговых артерий при супраантеселлярном росте, а затем от нижней поверхности хиазмы и дна III желудочка. При интимном сращении капсулы с дном III желудочка ее удалять не следует. Боковые и задние отделы капсулы могут быть связаны с мелкими артериями, отходящими от супраклиновидной части внутренней сонной и задней соединительной артерий, поэтому их отделение следует проводить очень осторожно.

Воронка гипофиза обычно прилегает к задне-верхней поверхности капсулы опухоли. Нередко она может быть смещена в одну из сторон в зависимости от направления параселлярного роста опухоли. Отделять воронку гипофиза от капсулы опухоли надо чрезвычайно осторожно не только для предупреждения механического ее повреждения, но и для сохранения сосудов, окружающих воронку и участвующих в кровоснабжении гипоталамической области. По возможности капсула иссекается до входа в турецкое седло. Полость турецкого седла осматривается, в ней коагулируются кровоточащие сосуды для предупреждения образования гематом, которые могут привести к летальному исходу после удалении опухолей гипофиза. Полость удаленной опухоли временно тампонируется марлевой турундой с перекисью водорода. После удаления турунды твердая мозговая оболочка (ТМО) герметично зашивается. Выполняется послойный шов раны с оставлением эпидурального и подапоневротическо-активного аспиратора.

3.3. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипопитуитаризм (недостаточность аденогипофиза) — заболевание, обусловленное полным или частичным выпадением функции передней доли гипофиза в результате поражений гипофиза, гипоталамуса или параселлярных поражений. Как особую форму выделяют синдром изолированного гипофиза.

Распространенность данного заболевания довольно трудно оценить по двум причинам. Во-первых, гипопитуитаризм относится к числу редких заболеваний, поэтому его эпидемиологические исследования крайне немногочисленны.

Во-вторых, заболевание, как правило, характеризуется медленным развитием и в течение длительного времени у пациентов наблюдается довольно стертая симптоматика. Учитывая тот факт, что методов скрининга гипопитуитаризма не существует, трудно оценить количество недиагностированных случаев. В целом во всем мире для гипофизарной недостаточности характерна поздняя диагностика. В Гетеборге (Швеция) с населением около 1 млн человек была проанализирована заболеваемость за 31 год, она составила 10,7 новых случаев гипопитуитаризма в год. В Великобритании, в Стоуке-на-Тренте (население — 800 тыс. человек), аналогичный анализ был проведен за 21 год. Заболеваемость составила 8,3 случая на 1 млн населения в год. Следует отметить, что в этих исследованиях не оценивались лица с акромегалией и болезнью Иценко — Кушинга, у части которых также может развиваться аденогипофизарная недостаточность.

Этиология и патогенез. Выделяют следующие основные причины гипопитуитаризма: опухоли гипофиза; хирургия и лучевая терапия гипофиза; параселлярные опухоли; апоплексия и инфаркты гипофиза (синдром Шихана); лимфоцитарный гипофизит; черепно-мозговые травмы; гемохроматоз; гранулематозные заболевания; инфекции и абсцессы; идиопатический гипопитуитаризм.

Роль этих этиологических факторов неодинакова. Так, аденомы гипофиза и последствия их лечения обусловливают от 70 до 80 % случаев снижения функции железы (Bates A. S. [et al.], 1996). Идиопатический гипопитуитаризм составляет от 8 до 16 % всех случаев заболевания. Вклад других причин относительно невелик — 4—22 %. Среди них следует выделить лимфоцитарный гипофизит, имеющий аутоиммунную природу, хотя специфический антиген до настоящего времени не выделен. Эта форма заболевания, как правило, проявляется во время беременности или в раннем послеродовом периоде, при этом роды протекают без массивной кровопотери, которая могла бы вызвать ишемическое повреждение аденогипофиза. Наличие лимфоидной инфильтрации гипофиза доказано с помощью его биопсии. По данным КТ- и ЯМР-томографии, гипофиз оказывается увеличенным в размерах без признаков опухолевого перерождения. Это увеличение нередко разрешается спонтанно и приводит к формированию частично пустого турецкого седла. Гипопитуитаризм, вызванный лимфоцитарным гипофизитом, может быть обратимым, тропные функции восстанавливаются и появляется возможность отмены заместительной терапии.

Sheehan в 1939 г. описал недостаточность аденогипофиза, развивающуюся обычно после патологических родов с обильным кровотечением и шоком, приводящим к грубому расстройству кровообращения диэнцефало-гипофизарной области вследствие длительного сосудистого спазма и тромбозов, обусловливающих некроз гипофиза и ряда центров гипоталамуса.

У больных с синдромом Шихана кроме недостаточности аденогипофиза нередко развиваются признаки поражения гипоталамо-нейрогипофизарной железы с несахарным диабетом, а также расстройство сна и ряд вегетативных нарушений, указывающих на локализацию патологического процесса в гипоталамусе. Поражение гипоталамуса вызывает патологические изменения гипофиза, как анатомические, так и функциональные. Распространенные деструктивные изменения аденогипофиза, в свою очередь, возможно, вызывают нарушения в гипоталамических центрах, секретирующих рилизинг-гормоны.

Распространенные анатомо-гистологические изменения аденогипофиза, наблюдаемые у значительной части больных с недостаточностью аденогипофиза,

деструкцией основной массы его функциональных структур, приводят к резкому снижению секреции гормона роста, пролактина и тропных гормонов гипофиза. Это ведет к атрофии соответствующих эндокринных желез (половых, щитовидной железы, коры надпочечников).

Функциональные резервы аденогипофиза таковы, что клинические признаки его недостаточности развиваются только после того, как разрушается около 75 % всей его железистой ткани. Однако с помощью специальных функциональных проб можно определить функциональные резервы аденогипофиза и тем самым выявить его латентную недостаточность.

Недостаточность аденогипофиза приводит к нарушению функции многих периферических эндокринных желез и развитию основных клинических проявлений заболевания. Так, например, недостаточность функции яичников приводит к атрофии матки, влагалища, молочных желез и аменорее; недостаточность щитовидной железы — к развитию различной тяжести гипотиреоза, вплоть до гипотиреоидной комы; выпадение или снижение функции коры надпочечников — к хронической или острой надпочечниковой недостаточности.

Выраженные атрофические изменения наблюдаются в половых железах, щитовидной железе и надпочечниках, особенно в их корковом слое. Умеренное уменьшение ткани отмечается и в мозговом слое надпочечников. Атрофические изменения встречаются также и в других тканях и органах. Наблюдается атрофия кожи с вовлечением волосяных луковиц и сальных желез, подкожно-жирового слоя, мышц и внутренних органов — сердца, легких, печени, почек и др., а также умеренный остеопороз. Большие атрофические изменения наблюдаются в матке, влагалище, молочных железах. Крайнее исхудание больных с недостаточностью аденогипофиза (кахексия) наблюдается исключительно редко.

Клиника. Наиболее ранним клиническим признаком выраженной недостаточности аденогипофиза является развитие недостаточности коры надпочечников со слабостью, адинамией, анорексией, тошнотой и рвотой, падением артериального кровяного давления, приступами гипогликемических состояний и т. д. При отсутствии своевременной диагностики и правильно налаженного лечения эти больные могут погибнуть от острой надпочечниковой недостаточности.

Жалобы больных и клинические проявления при недостаточности аденогипофиза неодинаковы у разных больных в связи с большим или меньшим распространением патологического процесса в гипофизе и гипоталамусе. Они зависят от тяжести и скорости развития заболевания.

Обычно больных беспокоят нарастающая слабость, повышенная утомляемость, апатия, головные боли и головокружения, резкое снижение аппетита, иногда тошнота, рвота, потеря полового влечения, импотенция, прогрессирующее похудание. Менструации становятся скудными или наступает аменорея с атрофией матки и влагалища. Несколько позднее появляются жалобы, связанные с развитием гипотиреоза, — сухость и шелушение кожи, запоры, зябкость и плохая переносимость холода и др. Могут иметь место спонтанные утренние гипогликемические состояния с потерей сознания.

Иногда заболевание прогрессирует очень медленно — проходят годы и даже десятилетия от начала заболевания до его диагностики и начала лечения. Как правило, при этом трудоспособность больных все эти годы бывает значительно пониженной.

Больных, у которых недостаточность аденогипофиза вызвана объемным процессом в нем (опухоль, гумма и др.), могут беспокоить сильные и постоян-

ные головные боли, снижение зрения в связи с давлением опухоли на перекрест зрительных нервов и органическая неврологическая симптоматика. У части больных развивается несахарный диабет, который может быть как преходящим, так и стойким. Нарушение сна и терморегуляции, вегетативная вазомоторная лабильность также связаны с нарушением функций гипоталамуса.

При осмотре больных часто обнаруживается характерная «алебастровая» бледность кожи с повышенной ее сухостью, особенно при наличии гипотиреоза. Обычно имеет место депигментация кожи. Волосы на лобке и в подмышечных областях скудные или отсутствуют совсем. Волосы на голове становятся более редкими и ломкими; частично или полностью выпадают на бровях. Ногти становятся тонкими, ломкими.

Подкожно-жировой слой развит слабо, но резкое исхудание встречается редко. Молочные железы, как правило, атрофичны, ареолы сосков депигментированы. Скелетная мускулатура атрофична, мышечная сила резко понижена. Наблюдаются кариозные изменения зубов и их выпадение вследствие атрофических процессов в челюстях. Артериальное кровяное давление понижено, пульс редкий, может иметь место ортостатическая гипотония. Снижается артериальное кровяное давление также при мышечной нагрузке. Уменьшаются размеры сердца.

У больных имеется наклонность к пневмонии. Нарушена секреция желудочного сока и внешняя секреция поджелудочной железы. Развиваются диспептические расстройства. У мужчин отмечаются атрофические изменения семенников, у женщин — резкая атрофия яичников, матки, влагалища и вторичная аменорея.

Температура тела часто понижена. Наблюдающийся иногда субфебрилитет, возможно, у отдельных больных может быть связан с нарушением терморегуляции вследствие повреждения гипоталамуса. Необходимо учесть, однако, пониженную сопротивляемость этих больных к инфекции. При электрокардиографическом исследовании выявляется снижение высоты зубцов электрокардиограммы (ЭКГ), особенно при наличии гипотиреоза.

У отдельных больных при рентгеновском исследовании может быть выявлено обызвествление гипофиза, а также признаки его увеличения с деформацией и деструкцией турецкого седла. При отсутствии рентгенологических изменений показано нейроофтальмологическое исследование, а также компьютерная или ядерно-магнитно-резонансная томография селлярной области.

В крови часто наблюдаются умеренная нормохромная анемия, лейкопения, иногда с лимфоцитозом и эозинофилией. При исследовании мочи иногда выявляется небольшая альбуминурия. Полиурия с низким удельным весом мочи (ниже 1,012), обусловленная недостаточностью гипоталамо-нейрогипофизарной железы, может усилиться при лечении больных кортикостероидными препаратами в связи с повышением фильтрации в клубочках почек под влиянием этих препаратов.

Содержание сахара в крови понижено, и при резком его падении может развиться тяжелый гипогликемический симптомокомплекс с потерей сознания, судорогами, заканчивающийся иногда смертью больных. Гликемическая кривая при пробе на толерантность к глюкозе часто уплощена и снижена. Имеет место повышенная чувствительность больных к инсулину.

У ряда больных наблюдается умеренная гиперхолестеринемия, небольшое повышение содержания калия и понижение натрия крови. Уровни кальция и фосфора крови обычно нормальные. Имеются указания на отсутствие сущест-

венных изменений в уровне общего белка и белковых фракций крови. При отсутствии несахарного диабета снижены количество потребляемой жидкости и суточный диурез. Атрофический тип влагалищных мазков характеризует низкую эстрогенную насыщенность.

Длительное время считалось, что клиническая картина гипопитуитаризма в полной мере определяется сочетанием вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза и гипогонадизма, в то время как соматотропная недостаточность у взрослых не имеет большого патогенетического и клинического значения. Современные воззрения по этому вопросу существенно изменились (Дедов И. И. [и др.], 2001). Установлено, что на протяжении всей жизни соматотропный гормон (СТГ) стимулирует хондрогенез и минерализацию костной ткани, рост внутренних органов, увеличивает мышечный анаболизм, гликогенолиз и глюконеогенез, мобилизацию свободных жирных кислот, абсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике и реабсорбцию фосфатов в почках, уменьшает выделение калия и натрия. Клинически соматотропная недостаточность у взрослых выражается в изменении пропорциональности телосложения за счет отложения жира на животе и в висцеральных полостях, остеопорозе, снижении сократительной функции сердца, уменьшении мышечной силы и выносливости, атерогенных сдвигах липидограммы, нарушениях сна и психологических изменениях, характеризующихся раздражительностью, снижением инициативы и работоспособности, ухудшением качества жизни.

Диагностика гипопитуитаризма основана на подтверждении вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, гипогонадотропного гипогонадизма и соматотропной недостаточности.

Диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности без труда устанавливается при выявлении сниженного уровня АКТГ и кортизола в крови, а также уменьшении экскреции свободного кортизола и 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) с суточной мочой. В сомнительных случаях показаны пробы с инсулином, синактеном-депо и кортикотропин-рилизинг-гормоном, методики проведения и трактовки результатов которых описаны в широкодоступной литературе (Мельниченко Г. А. [и др.], 2003; Шустов С. Б. [и др.], 2001).

Вторичный гипотиреоз подтверждается снижением уровней ТТГ, общего и свободного тироксина в сыворотке крови. Если показатели базальной секреции данных гормонов не позволяют установить окончательный диагноз, проводится тест с тиролиберином (Шустов С. Б. [и др.], 2001).

Для вторичного гипогонадизма свойственна утрата цикличности секреции половых гормонов у женщин в сочетании со снижением уровня эстрадиола, низкое содержание тестостерона в крови у мужчин и сниженные уровни ФСГ и ЛГ.

Соматотропная недостаточность у взрослых не может быть установлена при однократном определении уровня СТГ, поскольку нижняя граница его нормы близка к пределу чувствительности современных методов определения соматотропина. Необходимо проведение стимуляционных тестов — инсулинотолерантного, пробы с аргинином, L-DOPA, клонидином и глюкагоном (Дедов И. И. [и др.], 2001). Пациентам с установленным дефицитом двух и более тропных гормонов гипофиза, а также лицам с дефицитом гормона роста, доказанным в детском или подростковом возрасте, проводится один из стимуляционных тестов, в других случаях необходимо выполнить не менее двух нагрузочных проб. Соматотропная недостаточность считается подтвержденной, если стимулирован-

ный уровень СТГ в крови не превышает 3 нг/мл. Определенное значение имеет также снижение содержания ИФР-1 в сыворотке крови.

При подозрении на недостаточность аденогипофиза, протекающую с кахексией (синдром Симмондса), необходимо исключить все заболевания, которые могут привести к исхуданию, — злокачественные новообразования, особенно желудочно-кишечного тракта, туберкулезную инфекцию и другие хронические и затяжные болезни.

Нередко большие трудности возникают при дифференциальном диагнозе недостаточности аденогипофиза и неврогенной анорексии (*anorexia nervosa*). Сохранение трудоспособности у больных с выраженным истощением нередко наблюдается у больных *anorexia nervosa* и несвойственно, как правило, больным с недостаточностью аденогипофиза, протекающей с истощением. Выпадение волос на теле и грубая атрофия молочных желез всегда имеют место при недостаточности аденогипофиза и нерезко выражены и непостоянны при *anorexia nervosa*. Нарушения секреции гормонов при неврогенной анорексии не наблюдается. Психотерапия может оказать благоприятный лечебный эффект при *anorexia nervosa*, но она не влияет существенно на течение недостаточности аденогипофиза.

При дифференциальном диагнозе недостаточности аденогипофиза у больных, в клинической картине которых преобладают проявления надпочечниковой недостаточности, необходимо исключать первичную недостаточность коры надпочечников. Отсутствие пигментации, выпадение волос на теле, «алебастровая» бледность кожи и положительная проба с АКТГ, а также одновременное наличие гипогонадизма и гипотиреоза говорят в пользу недостаточности аденогипофиза.

При первичном гипотиреозе имеются более грубые изменения кожи, более высокая гиперхолестеринемия, отсутствует недостаточность коры надпочечников и менее выражена недостаточность половых желез. Уровень ТТГ у лиц с первичным гипотиреозом в отличие от пациентов с гипопитуитаризмом значительно повышен.

При множественных эндокринных неоплазиях (аденома поджелудочной железы, аденомы околощитовидных желез, надпочечников) может иметь место аденома гипофиза. У таких больных нарушена функция ряда желез внутренней секреции при отсутствии их недостаточности.

Лечение. По возможности проводится этиотропная терапия, направленная на устранение причины гипопитуитаризма (аденомэктомия, лечение гранулематозных заболеваний, инфекций и т. д.).

Лечение больных с недостаточностью аденогипофиза гормональными препаратами гипофиза не проводится (за исключением терапии соматотропной недостаточности препаратами СТГ) из-за малой эффективности этого лечения, а также в связи с выработкой антител к этим препаратам, вводимым исключительно парентерально.

Как правило, должна проводиться заместительная терапия кортикостероидными, тиреоидными и половыми гормональными препаратами при наличии показаний для компенсации клинических и метаболических нарушений, связанных с недостаточной продукцией тропных гормонов и недостаточной функцией соответствующих периферических желез внутренней секреции.

Кортизон-ацетат (или его аналоги) при умеренном латентном гипокортизолизме следует назначать только в период стресса. Для обычной же заместитель-

ной терапии надпочечниковой недостаточности назначают внутрь 12,5—37,5—50 мг кортизона ацетата в сутки. Обычно не требуются препараты с высокой минералокортикоидной активностью даже при лечении больных преднизолоном (поддерживающая доза — 7,5—12,5 мг/сут), поскольку альдостеронпродуцирующая функция при вторичной надпочечниковой недостаточности не страдает. В условиях стресса необходимо перейти на парентеральное лечение гидрокортизон-ацетатом или гидрокортизон-гемисукцинатом, дозы которых могут возрасти в тяжелых стрессорных ситуациях в 10 раз и более против обычных, поддерживающих, причем величина этого повышения должна быть индивидуальной.

При развитии в результате стрессорных воздействий коллапса обязательным является немедленное внутривенное введение гидрокортизона гемисукцината в количестве 100 мг в 300 мл физиологического раствора с продолжительностью не более 10 мин. Безусловно, должны быть применены также и другие препараты, используемые при лечении коллапса (норадреналин, мезатон и т. д.).

При наличии признаков гипотиреоза показано применение L-тироксина от начальных доз 25 мкг 1—2 раза в день до полной заместительной дозы 100—200 мкг в сутки. Повышение доз тироксина производится под контролем переносимости, а у пожилых и старых людей — при отсутствии повышения артериального давления, обычно через 10—14 дней или даже более длительное время под контролем данных ЭКГ. Назначать тироксин следует одновременно или несколько позднее начала кортикостероидной терапии, чтобы избежать усиления надпочечниковой недостаточности в связи с повышением интенсивности метаболизма и, в частности, энергетического обмена.

Критерием эутиреоидного состояния при лечении тироксином является доведение до физиологического уровня общего и свободного тироксина сыворотки крови.

Вопрос о применении половых гормонов и анаболических стероидов решается индивидуально (см. «Болезни мужских половых желез» и «Болезни женских половых желез»). Введение андрогенов мужчинам может повысить у них мышечную силу и оволосение и восстановить либидо и потенцию. Назначается метилтестостерон по 20—30 мг сублингвально ежедневно или тестостерон-пропионат внутримышечно по 25 мг два—три раза в неделю. Применение эстрогенов у молодых женщин устраняет атрофические изменения эндометрия и слизистой влагалища. Для усиления анаболических процессов у женщин применяются небольшие дозы андрогенов, например, метилтестостерон сублингвально по 5 мг 1—2 раза в день. Может быть при этом использовано комбинированное лечение эстрогенами и андрогенами, как это делается обычно при лечении больных климактерическим неврозом. У пожилых и старых женщин показанием к применению анаболических стероидов является остеопороз.

При лечении редко встречающейся гипопитуитарной комы необходимо назначение больших доз гидрокортизона (до 400 мг и более) внутривенно капельно за первые сутки с быстрым введением при начале его применения 100 мг. Из тиреоидных препаратов показано очень осторожное применение трийодтиронина. Начать лечение трийодтиронином следует с дозы, не превышающей 10—20 мкг в сутки.

При лечении кортикостероидами и тироксином больных с недостаточностью аденогипофиза, у которых имеется несахарный диабет, могут усилиться жажда и полиурия, что требует коррекции дозы соответствующих препаратов.

Решение о заместительной терапии гормоном роста следует принимать в каждом конкретном случае индивидуально, учитывая такие факторы, как выраженность и тяжесть симптоматики, наличие сопутствующих заболеваний, возможность выполнения пациентом самостоятельных ежедневных инъекций (Дедов И. И. [и др.], 2001). Абсолютными противопоказаниями к лечению препаратами соматотропина являются злокачественные опухоли, выраженная внутричерепная гипертензия, пролиферативная или препролиферативная диабетическая ретинопатия. Относительным противопоказанием считается беременность.

В настоящее время в России зарегистрированы следующие препараты рекомбинантного соматотропина: генотропин, хуматроп, нордитропин, сайзен, биосома. Заместительная терапия осуществляется по следующим принципам. До назначения препаратов СТГ у пациентов должны быть компенсированы вторичная надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, гипогонадизм и несахарный диабет, если таковой имеется. Начинается лечение с малых доз, обычно с 0,5—0,8 МЕ в день с повышением на 0,4—0,5 МЕ в день ежемесячно до поддерживающей дозы, которая определяется по уровню ИРФ-1. Содержание ИРФ-1 должно достигнуть возрастной нормы. При возникновении побочных эффектов (отеков, артралгий, миалгий) доза должна быть уменьшена до ранее хорошо переносимой. Инъекции выполняются вечером в целях моделирования естественного суточного ритма секреции СТГ. Клинический эффект, выражающийся в увеличении мышечной массы, перераспределении подкожного жира, улучшении показателей липидного обмена и психологического состояния, наблюдается не ранее чем через 3—6 мес. от начала терапии.

Недостаточность аденогипофиза может иметь различные варианты течения, от быстро прогрессирующей вторичной надпочечниковой недостаточности до медленно, в течение десятилетий нарастающих признаков гипотиреоза как ведущего проявления заболевания. При этом, как правило, при всех вариантах течения заболевания имеются признаки недостаточности гонадотропной функции гипофиза.

Прогноз при недостаточности аденогипофиза связан как с характером основного заболевания, так и с тяжестью аденогипофизарной недостаточности. У всех больных прогноз может отягощаться ввиду развития острых осложнений: гипогликемического шока, коллапса, гипопитуитарной комы, острой надпочечниковой недостаточности, и присоединением инфекции, значительно увеличивающих опасность смертельного исхода.

При радикальном излечении заболевания (удалении опухоли гипофиза, кисты) может прекратиться его прогрессирование и даже наступить частичное восстановление функций аденогипофиза.

При правильно проводимой заместительной терапии и компенсации метаболических нарушений у больных с недостаточностью аденогипофиза прогноз для жизни становится благоприятным, трудоспособность частично восстанавливается.

3.4. ГИПОФИЗАРНАЯ КАРЛИКОВОСТЬ

Определение. Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм) — отставание детей в росте и физическом развитии вследствие дефицита или нарушения функции соматотропного гормона (СТГ).

Карликовостью (нанизмом, наносомией, микросомией) принято считать рост ниже 130 см у мужчин и 120 см — у женщин.

Учитывая ряд новых сведений, обогативших представления об этиологии гипофизарного нанизма в последние два десятилетия и показавших клиническую значимость дефицита СТГ, развившегося в зрелом возрасте, ряд авторов считают более предпочтительным обобщающий термин «соматотропная недостаточность».

Распространение. Гипофизарный нанизм, по данным разных эпидемиологических наблюдений, встречается с частотой 1 : 10 000—1 : 20 000 жителей. Некоторые источники последних лет указывают на более частую встречаемость соматотропной недостаточности — до 1 : 4000—1 : 5000. Расовых и этнических различий в распространенности заболевания не наблюдается. Исключением из данного правила являются пигмеи экваториальной Африки и Юго-Восточной Азии, среди которых частота карликовости достигает 100 %.

В подавляющем большинстве случаев среди мужчин и женщин заболевание встречается приблизительно с одинаковой частотой, однако описано несколько редких генетически обусловленных вариантов дефицита СТГ с локализацией дефекта на Х-хромосоме, для которых характерно значительное преобладание лиц мужского пола.

Этиология. Природа соматотропной недостаточности разнообразна. Прежде всего необходимо различать дефицит СТГ врожденного и приобретенного характера.

Врожденный дефицит СТГ бывает изолированным или комбинируется с другими гормональными дефектами. Низкая продукция СТГ бывает обусловлена резистентностью к соматотропин-рилизинг-гормону. Иногда у больных выявляется секреция биологически неактивного СТГ. Причиной гипофизарной карликовости бывает также дефицит инсулиноподобного фактора роста или резистентность тканей к нему. Приобретенная соматотропная недостаточность чаще всего связана с опухолями хиазмально-селлярной области.

Все варианты *врожденной соматотропной недостаточности* обусловлены мутациями генов самих гормонов, их рецепторов или некоторых специфических ядерных факторов транскрипции (Cohen L.E., Radovick S., 2002).

Изолированный дефицит СТГ, как правило, связан с мутациями гена гормона роста (GH1). Описано четыре основных типа этого состояния.

Тип 1А наследуется аутосомно-рецессивно, при этом выраженность генетического дефекта такова, что гормон роста вообще не синтезируется. Помимо максимально выраженной соматотропной недостаточности для этих пациентов характерно также отсутствие иммунологической толерантности к экзогенно вводимому СТГ.

Тип 1В также характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием. В результате этой мутации вместо СТГ синтезируется небольшое количество неактивного протеина, который сохраняет частичное антигенное сходство с гормоном роста и потому может определяться при радиоиммунном анализе.

Тип II наследуется аутосомно-доминантно. Предполагают, что дефект структуры гормона роста, являющийся результатом этой мутации, нарушает его внутриклеточный процессинг и включение в секреторные гранулы.

Тип III характеризуется Х-сцепленным рецессивным наследованием и часто сочетается с агаммаглобулинемией. Эта комбинация, по-видимому, связана с мутацией гена тирозинкиназы Братона (ВТК).

Наличие *биологически неактивного СТГ* описано у ряда пациентов с задержкой роста, нормальным уровнем СТГ, низким уровнем ИФР-1 и хорошим терапевтическим эффектом на фоне лечения рекомбинантным соматотропином.

Идентифицировано несколько мутаций GH1, приводящих к этому состоянию. Тип наследования до настоящего времени не определен.

Мутации генов некоторых факторов транскрипции приводят к *комбинированному дефициту СТГ* и других гормонов передней доли гипофиза.

Фактор HESX1 играет важную роль на самых ранних этапах формирования гипофиза. Описано пять различных мутаций его гена, как рецессивных, так и доминантных, которые могут приводить к различной степени гипофизарной недостаточности, от изолированного дефицита СТГ до пангипопитуитаризма, а также к септооптической дисплазии, агенезии мозолистого тела, гипоплазии гипофиза и эктопии его задней доли.

Фактор LHX3 отвечает за дифференцировку клеток передней доли гипофиза. Зафиксировано две аутосомно-рецессивные мутации его гена, сопровождающиеся дефицитом всех тропных гормонов, кроме АКТГ, и ригидностью шейного отдела позвоночника.

Описана одна мутация гена *фактора LHX4* с аутосомно-доминантным наследованием, имевшая результатом дефицит СТГ, ТТГ и АКТГ, а также эктопию задней доли гипофиза, гипоплазию гипофиза, открытый глоточно-черепной канал и синдром Арнольда-Чиари (комплекс аномалий ствола мозга, мозжечка, верхнего отдела спинного мозга и прилежащих костных структур).

Фактор PIT1 (*POU1F1*) необходим для дифференцировки сомато-, лакто- и тиреотрофов передней доли гипофиза и продукции соответствующих гормонов. Большое число доминантных и рецессивных мутаций этого фактора приводит к дефициту СТГ, ТТГ и пролактина.

Фактор PROP1, в свою очередь, регулирует экспрессию PIT1. Дефекты его гена наследуются аутосомно-рецессивно и приводят к нарушению выработки СТГ, ТТГ, пролактина, а также ФСГ и ЛГ.

Описана семейная форма пангипопитуитаризма, связанная с мутациями определенных регионов Х-хромосомы и наследуемая рецессивно. Заболевание сочетается с умеренной умственной отсталостью.

Феномен гормональной резистентности при соматотропной недостаточности может реализоваться на всех уровнях регуляции.

Резистентность к СТГ-РГ развивается в результате мутации гена рецептора к СТГ-РГ, которая наследуется аутосомно-рецессивно и приводит к изолированному дефициту СТГ.

Первичная резистентность к СТГ, или синдром Ларона, может быть следствием различных генетических нарушений. Наиболее распространенным является синдром Ларона I типа, который обусловлен мутациями гена рецептора к СТГ. К синдрому Ларона II типа относят нарушения передачи СТГ-сигнала на пострецепторном уровне (этот же генетический дефект считается основной причиной низкорослости пигмеев), а также *дефицит ИФР-1*, развивающийся в результате мутации гена ИФР-1, и *резистентность к ИФР-1*, связанную с мутацией гена его рецептора.

Несмотря на очевидные достижения современной генетики, у части пациентов причина врожденной соматотропной недостаточности остается неидентифицированной. В этих случаях, а также, что бывает значительно чаще, когда всестороннее генетическое тестирование недоступно, говорят об *идиопатической соматотропной недостаточности*.

Приобретенная соматотропная недостаточность обусловлена органическим поражением гипофиза или гипоталамуса. Причины ее могут быть очень разнооб-

разны и включают опухоли ЦНС, последствия их хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, черепно-мозговые травмы, инфекции ЦНС, нарушения ликвородинамики (кисты, гидроцефалия), сосудистые поражения (аневризмы, инфаркты, кровоизлияния), инфильтративные заболевания (гистиоцитоз Х, саркоидоз).

Патогенез. Соматотропный гормон является универсальным анаболическим гормоном. Основным его эффектом в детском и подростковом возрасте считается стимуляция продольного роста костей. Кроме того, гормон роста влияет на обмен веществ зрелой костной ткани, а также активирует синтез белка во всех тканях организма, стимулирует липолиз в жировой ткани, оказывает умеренное (в физиологических концентрациях) контринсулярное действие. Большая часть эффектов СТГ опосредована ИФР-1, который вырабатывается под влиянием СТГ в печени и непосредственно в органах-мишенях. Для полноценной реализации эффектов ИФР-1 в хрящевой и жировой тканях необходимо присутствие самого гормона роста. В соответствии с этим соматотропная недостаточность приводит к задержке линейного роста и нарушению метаболизма костной ткани, гипотрофии всех органов и тканей организма, нарушению обмена липидов и углеводов.

Клиника. Наиболее ярким клиническим проявлением дефицита гормона роста, развившегося в детстве, является резкое отставание ребенка в росте и физическом развитии. Возраст, в котором начинает проявляться задержка линейного роста, варьирует в зависимости от этиологии заболевания и степени соматотропной недостаточности. В большинстве случаев врожденного заболевания симптомы становятся заметными в двух-четырехлетнем возрасте. У пациентов с грубыми аномалиями развития ЦНС, изолированным дефицитом СТГ IA типа (полным отсутствием гормона роста), синдромом Ларона, внутриутробной патологией головного мозга задержка физического развития может наблюдаться уже в первые 6 месяцев жизни, а иногда и при рождении. Самым ранним признаком дефицита гормона роста нередко становится гипогликемическое состояние новорожденных, иногда со смертельным исходом. Приобретенные формы соматотропной недостаточности могут проявляться в любом возрасте.

При отсутствии адекватного лечения рост взрослых пациентов, как правило, не превышает 140 см. Известны больные гипофизарным нанизмом, рост которых составляет менее 40 см. Пропорции тела таких больных остаются нормальными, однако сохраняются детские черты: относительно крупная голова и короткие конечности. Акромикрия особенно характерна для синдрома Ларона и может сочетаться у этих больных с микроцефалией, дисплазией бедра и тазобедренного сустава. У пациентов с другими формами гипофизарного нанизма окружность головы близка к норме, однако часто наблюдаются впалая переносица и выпуклый лоб (признак недоразвития клиновидной кости), мелкие черты лица, сглаженность подбородка. За счет недоразвития хрящей гортань остается узкой, чем объясняется высокий тембр голоса. При синдроме Ларона, кроме того, могут быть голубые склеры. Кожа у больных истонченная, бледная, морщинистая (геродерма), волосы тонкие, «детские». Часто наблюдается умеренно выраженное абдоминальное ожирение, связанное с дефицитом СТГ. Отмечается гипотрофия мышц, остеопороз. При отсутствии сопутствующего дефицита гонадотропных гормонов половое развитие существенно не нарушается, большинство пациентов фертильны, однако наступление пубертата часто отсрочено, у мужчин наблюдается микропенис.

Интеллект при отсутствии гипотиреоза обычно не страдает. Исключение составляют больные с синдромом Ларона, среди которых велика доля умственно отсталых, что указывает на важную роль соматомединов в развитии нервной системы. При всех формах гипофизарного нанизма зачастую наблюдаются та или иная степень психической инфантильности, склонность к социальной изоляции, которые обусловлены не только болезнью, но и бытовой дезадаптацией, недостаточно толерантным отношением общества.

Одним из достижений эндокринологии последнего десятилетия стало доказательство клинической значимости дефицита гормона роста у взрослых. Толчком к этому послужил ряд исследований, убедительно показавших невозможность полной нормализации самочувствия и работоспособности у больных с гипопитуитаризмом на фоне максимально полноценной компенсации тирео-, гонадо- и адренокортикотропной недостаточности. У пациентов с соматотропной недостаточностью, развившейся в зрелом возрасте, на первый план в клинической картине выступают мышечная слабость, вялость, пониженная работоспособность, постепенно развиваются абдоминальное ожирение, остеопороз, инсулинорезистентность и ее последствия — склонность к гипогликемии, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Диагностика. Кардинальный симптом соматотропной недостаточности у детей — задержка физического развития — диагностируется по результатам антропометрии и динамического наблюдения (Дедов И. И. [и др.], 1998). Подозрение на соматотропную недостаточность возникает при отставании ребенка в росте более чем на 2 стандартных отклонения от возрастного норматива, что соответствует третьему перцентилю. Кроме того, имеет значение скорость линейного роста, которая у больных гипофизарным нанизмом не превышает 4 см в год.

Рентгенологически можно выявить значительное отставание «костного возраста», который определяется по закрытию зон роста костей запястья и кисти, от возраста паспортного. Исследование черепа при врожденных формах нанизма выявляет нормальные размеры турецкого седла, его форма часто соответствует детской («стоячий овал»). При малейшем подозрении на органическое поражение ЦНС показано проведение магнитно-резонансной томографии.

Клинический диагноз должен быть подтвержден результатами гормональных исследований. Определение базального уровня СТГ малоинформативно, поскольку его секреция в норме имеет периодический характер, а время полужизни гормона в периферической крови невелико и нормальная концентрация варьирует в широких пределах. Более высокую информативность имеет содержание в крови ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3, уровень которых стабилен в течение суток. Нормативные значения различаются в зависимости от пола, возраста больного и метода определения, однако в целом уровень этих показателей приемлем как для скрининга, так и для контроля эффективности заместительной терапии (табл. 3.6, 3.7).

При гипофизарном нанизме данный показатель стабильно снижен, за исключением случаев, обусловленных резистентностью к ИФР-1. Для скрининга может быть использован метод определения экскреции СТГ с мочой.

Окончательный диагноз и принятие решения о необходимости заместительной терапии требуют изучения секреции СТГ в ходе стимуляционных проб.

Таблица 3.6

Нормальные значения концентрации ИФР-1 в плазме крови в зависимости от пола и возраста, нг/мл (Лавин Н., 1999)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
1—2	31—160	11—206
3—4	45—230	75—320
5—6	51—288	70—288
7—8	158—385	125—396
9—10	136—308	123—330
11—12	180—440	191—462
13—14	220—616	286—660
15—16	200—836	242—660
17—18	286—627	240—506
19—20	339—418	242—550
21—25	202—433	231—453

Таблица 3.7

Нормальные значения концентрации ИФР-связывающего белка-3 в плазме крови в зависимости от возраста, мг/л (Лавин Н., 1999)

Возраст	Нормальный диапазон концентраций, мг/л
Новорожденные	0,2—0,5
7—30 дней	0,5—1,2
1—12 мес.	0,7—2,5
1—5 мес.	1,4—3,0
5—7 мес.	1,5—3,4
7—9 мес.	2,1—4,2
9—11 мес.	2,0—4,8
11—13 мес.	2,1—6,2
13—15 мес.	2,2—5,9
15—18 мес.	2,5—4,8
20—30 мес.	2,0—4,2
30—70 мес.	1,9—3,6

Описано более 10 различных методик стимуляции, наиболее используемые варианты приведены в табл. 3.8.

Желательно проведение не менее двух различных проб. Уровень гормона роста в крови определяют непосредственно перед пробой и с интервалом 15—30 мин в течение последующих 2—4 ч. Сопутствующие соматотропной недостаточности гормональные нарушения должны быть компенсированы до пробы. Кроме того, по современным данным, специфичность проб повышается, если их интерпретация осуществляется с учетом уровня соматостатина. Дефицит гормона роста диагностируется при максимальном уровне СТГ после стимуляции ниже 7—10 нг/мл по данным радиоиммунного анализа. Понятие о «тотальной» (менее 5—7 нг/мл) и «парциальной» соматотропной недостаточности является в большей степени условным и было введено до получения генно-инженерного соматотропина, когда дефицит препаратов СТГ, получаемых из гипофизов умерших людей, ограничивал показания к заместительной терапии (Drake W. M. [et al.], 2001). Следует иметь в виду, что более современные мето-

Таблица 3.8

Стимуляционные пробы для выявления дефицита СТГ
(Балаболкин М. И. [и др.], 2002; Лавин Н., 1999)

Препарат	Доза и путь введения	Время забора крови, мин	Пик секреции, мин
Инсулин	0,075—0,1 ЕД/кг внутривенно струйно	0; 30; 60; 90; 120	60
Клонидин	0,15 мг/м^2 внутрь	0; 30; 60; 90; 120; 150	90—120
L-аргинин	0,5 г/кг внутривенно за 30 мин (взрослому 30 г)	0; 30; 60; 90; 120; 150	60
L-аргинин + инсулин	0,5 г/кг внутривенно за 30 мин (взрослому 30 г) + на 60-й минуте инсулин 0,1 ЕД/кг	0; 15; 30; 45; 60; 75; 90; 105; 120; 150 и 180	В любой точке
L-дофа	10 мг/кг внутрь	0; 30; 60; 90; 120; 150	60—120
Глюкагон	100 мкг/м^2 (детям до 0,5 мг, взрослым до 1,5 мг) подкожно или внутримышечно	0; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240	120—180
Глюкагон + пропранолол	Пропранолол 30 мг/м^2 внутрь, через 2 часа глюкагон 1 мг подкожно или внутримышечно	60; 120; 180; 240	В любой точке
Галанин	15 мкг/кг внутривенно за 60 мин	0; 30; 60; 90; 120	В любой точке
Соматолиберин	1—1,5 мкг/кг внутривенно	0; 15; 30; 45; 60; 75; 90; 105; 120	30—60

дики гормональных исследований (ELIZA, IRMA, LIFA) имеют более низкие, чем РИА, нормативные уровни для СТГ.

Аналогичные фармакологическим пробам, но менее воспроизводимые результаты дает исследование секреции гормона роста в ответ на физическую нагрузку.

У больных с выраженной задержкой роста, но нормальным или повышенным уровнем СТГ необходимо также определение ИФР-1 после стимуляции по приведенным выше методикам и на фоне пробного лечения рекомбинантным гормоном роста (обычно в течение 5 дней). Отсутствие прироста ИФР-1 в обоих случаях свидетельствует о наличии синдрома Ларона, в то время как хорошая реакция на экзогенный СТГ указывает на продукцию в организме биологически неактивного соматотропина. Тщательное изучение семейного анамнеза, медико-генетическое консультирование позволяют установить конкретную причину врожденного гипофизарного нанизма.

Клиническая картина дефицита СТГ у взрослых неспецифична. Заподозрить соматотропную недостаточность можно на основании анамнестических указаний на травму, облучение, хирургическое вмешательство, опухоли и другие патологические процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Особенно велика вероятность СТГ-дефицита у лиц с уже диагностированным дефицитом других тропных гормонов гипофиза, поскольку соматотропная функция при поражении селлярной области, как правило, страдает в первую очередь. Верификация диагноза у взрослых проводится по тем же принципам, что и в детском возрасте.

Низкорослость, ведущий клинический признак соматотропной недостаточности у детей, встречается также при достаточно обширном перечне различных заболеваний и состояний. Прежде всего необходимо помнить, что задержка физического развития может сопровождать практически любую тяжелую соматическую патологию в раннем детском возрасте и даже быть одним из первых ее

симптомов. Так, отставание в росте характерно для тяжелых заболеваний печени (уменьшение количества клеток, синтезирующих соматомедины), почечной недостаточности (блокирование синтеза соматомединов в печени азотистыми шлаками), а также встречается при тяжелых врожденных пороках сердца, сахарном диабете (синдром Мориака), гипотиреозе, эндогенном гиперкортизолизме и других заболеваниях. По этой причине у каждого ребенка, отстающего в физическом развитии, при изучении жалоб, анамнеза, рутинном физикальном и лабораторно-инструментальном исследовании в первую очередь должны быть исключены тяжелые сопутствующие заболевания, а при выявлении таких заболеваний — проведено лечение, направленное на их устранение или максимально возможную компенсацию.

Наиболее частым поводом для дифференциальной диагностики с соматотропной недостаточностью становятся семейная низкорослость и конституциональная задержка роста.

Семейной, или генетической, низкорослостью считается отставание в росте ребенка при наличии низкого роста одного или обоих родителей и других родственников. Дети с семейным низким ростом обычно отстают от сверстников и в допубертатном периоде, и во время полового созревания. Предполагаемый конечный рост ребенка можно оценить, используя формулу Таннер:

$$\textit{Рост мальчика}, \text{ см} = (\textit{рост отца} + \textit{рост матери} + 12{,}5)/2;$$
$$\textit{Рост девочки}, \text{ см} = (\textit{рост отца} + \textit{рост матери} - 12{,}5)/2.$$

Базальная и стимулированная секреция СТГ при семейной низкорослости остаются в пределах нормы.

Конституциональная задержка роста не носит семейного характера, встречается чаще у мальчиков и начинает проявляться в пубертатном периоде. Параллельно может наблюдаться и отставание в половом развитии. Как и при семейной низкорослости, лабораторные показатели соматотропной функции остаются нормальными. Спустя 2—4 года рост и половое созревание у таких детей ускоряются и в конечном итоге достигают нормы.

Психосоциальный, или депривационный, нанизм развивается у некоторых детей, находящихся в условиях резкого дефицита нормального человеческого общения и/или белкового питания. У таких пациентов выявляется соматотропная недостаточность функционального характера, полностью исчезающая при возврате к нормальной психосоциальной обстановке и полноценному питанию.

Задержкой роста сопровождаются многие *хромосомные болезни* (синдром Дауна, синдром Шерешевского — Тернера, синдром кошачьего крика, делеция короткого плеча 18-й хромосомы, синдром Прадера — Вилли) и *наследственные генетические синдромы* (ахондроплазия, лизосомные болезни накопления, синдром Нунан, синдром Гетчинсона — Гилфорда, синдром Рассела — Сильвера, синдром Секкеля, синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля, синдром Де Санктиса — Каккьоне, синдром Вильямса). Дефицит базальной и стимулированной секреции СТГ с большим постоянством обнаруживается только при *синдроме Прадера — Вилли* (отцовская микроделеция короткого плеча 15-й хромосомы или ее материнская изодисомия), который кроме задержки роста характеризуется мышечной гипотонией и гипорефлексией в раннем детстве, выраженным ожирением, акромикрией, тентовидной верхней губой, вторичным гипогонадизмом, умственным недоразвитием. При других врожденных синдромах истинный

дефицит СТГ верифицируется редко, для каждого из них характерна специфическая клиническая картина, подробно описанная в работах по медицинской генетике.

Особой проблемой неонатологии и детской эндокринологии являются дети с *внутриутробной задержкой развития*, к которым относят новорожденных с массой и/или длиной тела на 2 и более стандартных отклонения меньше средней нормы для данного гестационного возраста (Lee P. A. [et al.], 2003). Частота внутриутробной задержки развития в отличие от гипофизарного нанизма довольно велика и может достигать по различным оценкам 2—6 %. Лишь незначительная часть таких новорожденных имеет генетически обусловленный дефицит СТГ. Более того, дети с врожденными формами соматотропной недостаточности при рождении имеют чаще всего нормальные вес и длину тела.

Основными причинами замедленного роста во внутриутробном периоде являются факторы внешней среды (воздействие тератогенов), материнские инфекции (краснуха, герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз), другие материнские факторы (возраст, недостаточное питание, гипертензия, курение, употребление алкоголя, наркотиков, другие интоксикации), плацентарные факторы (тромбозы, инфаркты), многоплодие. Большинство таких новорожденных (до 90 %) в интервале от 6 мес. до 2—3 лет догоняют в физическом развитии детей, родившихся с нормальными ростом и весом. Что касается остальных 10 %, то должны быть использованы все доступные методы для выяснения конкретной причины задержки их физического развития.

При оценке соматотропной функции может быть выявлено некоторое снижение базальной секреции гормона роста и содержания ИФР-1, но чаще эти показатели не нарушены. Тем не менее вне зависимости от результатов гормональных тестов те дети с внутриутробной задержкой развития, которые не догоняют здоровых сверстников в росте к двух-трехлетнему возрасту, по современным представлениям нуждаются в лечении препаратами гормона роста.

Лечение. Как и при любом эндокринном заболевании, связанном с дефицитом гормонов, основной терапией соматотропной недостаточности является заместительная терапия. Начиная с 50-х и до середины 80-х годов XX в. единственным препаратом для такой терапии был человеческий соматотропин, выделяемый из трупных гипофизов методом сложной химической экстракции. По понятным причинам количество препарата было весьма ограничено. После опубликования в 1984—1985 гг. ряда сообщений о возможной взаимосвязи применения такого соматотропина с редким, но крайне опасным осложнением — синдромом Крейтцфельда — Якоба (тяжелое нейродегенеративное заболевание невыясненной этиологии, часто со смертельным исходом), его использование в большинстве стран было прекращено. Вскоре, уже в 1986 г., был получен и выпущен на рынок биосинтетический генно-инженерный (рекомбинантный) соматотропин. Со временем решилась и проблема доступности препарата, поскольку он может быть синтезирован в любом необходимом количестве. В настоящее время рекомбинантный соматотропин производится несколькими крупными фармацевтическими компаниями во флаконах с растворителем или предварительно заполненных шприцах для инъекций. Дозировка препаратов измеряется в международных единицах (МЕ, IU), при этом в 3 МЕ содержится 1 мг соматотропного гормона.

Главной целью лечения гипофизарного нанизма у детей является достижение ими к концу пубертата социально приемлемого роста. Основные принципы заместительной терапии в детском возрасте таковы (Drake W. M. [et al.], 2001):

1. Раннее начало. Показано, что конечный рост пациентов находится в обратной зависимости к возрасту, в котором начато лечение. В этом причина кажущегося парадокса — лечение детей с более выраженной соматотропной недостаточностью обычно протекает успешнее, так как болезнь проявляется рано и такие пациенты раньше попадают в поле зрения врачей и получают терапию. Как правило, лечение начинают в двух-четырехлетнем возрасте, однако при более раннем и точно установленном диагнозе откладывать лечение не следует.

2. Частое (ежедневное) введение препарата в вечернее время. Ранее было принято назначать гормон роста 1—3 раза в неделю. В норме СТГ поступает в кровь дробно с максимумом в ночные и ранние утренние часы. Особенности фармакокинетики препаратов соматотропина при подкожном и внутримышечном введении не позволяют полностью смоделировать естественный ритм секреции, однако доказано, что одного и того же эффекта можно добиться с помощью меньшей недельной дозы, если вводить препарат не 3, а 6—7 раз в неделю.

3. Адекватная дозировка. У здоровых детей скорость секреции СТГ составляет около 20 мкг/кг/сут., что соответствует 0,14 мг/кг/нед., и возрастает в 1,5 раза в период полового созревания. С учетом фармакокинетики начальная доза соматотропина должна составлять 0,16—0,20 мг/кг/нед., однако при недостаточном эффекте (замедленном темпе роста, субоптимальном уровне ИФР-1) допускается увеличение дозировок вплоть до 0,35 мг/кг/нед., что обычно дает хороший результат. В пубертатном периоде, напротив, кажущееся совершенно логичным увеличение дозы до 40 мг/кг/нед. зачастую не приводит к увеличению конечного роста. Это связывают с тем, что на фоне растущей концентрации половых стероидов гормон роста ускоряет не только рост, но и созревание костной ткани с более ранним закрытием зон роста. Для преодоления данного эффекта в некоторых центрах практикуется искусственное оттягивание наступления пубертата путем назначения гонадотропин-рилизинг-гормона (Mericq M. V. [et al.], 2000).

4. Длительность. Лечение соматотропином должно проводиться постоянно вплоть до достижения желаемого или предельного роста, который определяется ретгенологически по слиянию эпифизов длинных трубчатых костей и/или по замедлению роста до 1 см в год и менее.

5. Мониторинг и адекватная коррекция сопутствующих эндокринных нарушений, в особенности гипотиреоза, и вероятных осложнений. К последним относятся доброкачественная внутричерепная гипертензия, эпифизеолиз длинных трубчатых костей, увеличение частоты новообразований и сахарного диабета. В целом терапия человеческим рекомбинантным гормоном роста довольно безопасна и хорошо переносится. Первые два из перечисленных осложнений обычно легко устранимы на фоне временного прекращения введения препарата и редко возвращаются при возобновлении терапии. Что касается новообразований, то частота проявления на фоне лечения новых опухолей не превышает фоновую, однако наличие злокачественной опухоли делает заместительную терапию невозможной. Появление сахарного диабета на фоне терапии соматотропином обусловлено его более ранним проявлением у предрасположенных лиц, тем не менее у всех пациентов следует регулярно определять содержание глюкозы в крови.

Необходимыми компонентами лечения детей с задержкой роста являются полноценная диета, богатая белком, минеральными веществами (кальций, фосфор) и витаминами, адаптация условий жизни, обучения, труда и отдыха к уровню физического развития.

Перспективными направлениями в лечении гипофизарного нанизма считают разработку новых лекарственных форм и путей введения СТГ, использование СТГ-РГ, других физиологических стимуляторов выработки СТГ (СТГ-стимулирующий гексапептид, грелин) и их непептидных аналогов.

В тех случаях, когда имеется первичная резистентность к СТГ (синдром Ларона), а также при врожденном изолированном дефиците СТГ IA типа, для которого характерно быстрое формирование вторичной резистентности к СТГ за счет выработки к нему антител, единственным вариантом лечения является подкожное введение рекомбинантного ИФР-1 в дозе 150—240 мкг в день (Laron Z., 1999). Скорость линейного роста в большинстве случаев синдрома Ларона менее выражена, чем при лечении изолированного дефицита СТГ (4—8 см в год), что подтверждает тезис о необходимости совместного влияния СТГ и ИФР-1 для полноценного развития костной и хрящевой тканей. Побочные эффекты лечения ИФР-1 немногочисленны (гипогликемии, отеки, гиперандрогенизм) и обычно проходят при уменьшении дозы препарата. При том редком варианте синдрома Ларона, который характеризуется первичной резистентностью к ИФР-1, любая заместительная терапия неэффективна. В будущем помощь таким пациентам, вероятно, может быть оказана по мере развития генной терапии.

Относительно необходимости назначения заместительной терапии всем пациентам, у которых дефицит СТГ развился в зрелом возрасте, до настоящего времени нет единого мнения. По-видимому, оптимальным следует считать подход, при котором потенциальная польза такой терапии должна превышать риск от ее осложнений, в особенности риск новообразований, который закономерно повышается с возрастом. В соответствии с этим показанием к лечению препаратами СТГ должна быть не только лабораторно подтвержденная соматотропная недостаточность, но и наличие ее клинических симптомов. По некоторым данным, оптимальная суточная доза соматотропина для взрослых составляет около 12 мкг/кг, однако терапия должна начинаться с малых доз препарата и наращиваться постепенно под контролем клинического эффекта и уровня ИФР-1, который не должен превышать нормативных значений, соответствующих полу и возрасту пациента.

Больные, получавшие лечение по поводу соматотропной недостаточности в детстве, должны рассматриваться в качестве кандидатов на заместительную терапию препаратами СТГ и в зрелом возрасте по описанным выше принципам. Следует, однако, помнить, что у отдельных пациентов по прошествии пубертата секреция СТГ в ответ на физиологические и фармакологические стимулы восстанавливается и в дальнейшем лечении они не нуждаются.

Исходы и прогноз. Больные с врожденной или приобретенной в детстве соматотропной недостаточностью без адекватного лечения становятся инвалидами в силу крайне низкого роста и физического развития. В раннем детском возрасте имеется риск угрожающих жизни гипогликемических состояний, но в целом прогноз для жизни благоприятный.

Соматотропная недостаточность у взрослых вследствие гипотрофии мышц, остеопороза, ожирения и инсулинорезистентности сопровождается достоверным

учащением случаев переломов, сахарного диабета, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижением общего качества жизни.

Своевременно начатая и адекватная по дозе заместительная терапия рекомбинантным соматотропином в большинстве случаев позволяет добиться нормального конечного роста и физического развития пациентов. Эффективность терапии может быть спрогнозирована на основании прироста длины тела в первый год лечения, ориентировочные данные можно получить, оценивая уровень щелочной фосфатазы после трех месяцев терапии. При синдроме Ларона эффективность лечения несколько ниже, однако и у этих больных на фоне терапии рекомбинантным ИФР-1 возможно достижение социально приемлемого роста.

Влияние заместительной терапии на прогноз у взрослых больных соматотропной недостаточностью до настоящего времени достоверно не доказано, результаты больших проспективных исследований станут доступны в ближайшие годы. Эффективность лечения в отношении устранения симптомов и улучшения качества жизни уже нашла подтверждение.

Современные препараты для лечения соматотропной недостаточности очень дорого стоят, в связи с чем возможность полноценного лечения зависит от уровня жизни населения, развития системы здравоохранения и социального обеспечения.

3.5. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Определение. Несахарный диабет (*diabetes insipidus*) — заболевание, характеризующееся выраженной полиурией из-за неспособности почек концентрировать мочу, обусловленной дефицитом или нарушением действия антидиуретического гормона (АДГ).

Распространение. Точных данных относительно общей распространенности несахарного диабета нет. Приобретенная форма заболевания выявляется у 3—5 % нейрохирургических пациентов, но среди больных с поражением гипоталамо-гипофизарной области его частота может быть существенно выше. Врожденные формы несахарного диабета встречаются значительно реже и составляют не более 30 % от общего числа заболевших. Заболевание может выявляться в любом возрасте, однако чаще развивается в интервале от 20 до 40 лет.

Несахарный диабет поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой. При Х-сцепленной семейной форме нефрогенного несахарного диабета среди больных преобладают мужчины.

Этиология. По этиопатогенетическому признаку несахарный диабет подразделяется на *нейрогенный* (центральный, гипоталамо-гипофизарный, краниальный), при котором выявляется первичное снижение или полное отсутствие секреции АДГ (вазопрессина), и *нефрогенный*, развивающийся вследствие частичной или полной нечувствительности эпителия почечных канальцев к действию вазопрессина.

В большинстве случаев (до 70 %) синдром несахарного диабета является приобретенным (симптоматическим), т. е. развивается вторично на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области различного генеза. Первое место среди причин несахарного диабета у взрослых занимают черепно-мозговые травмы и нейрохирургические вмешательства, тогда как в детском возрасте преобладают опухоли ЦНС (краниофарингиома, герминома, глиома, аденома гипофиза). В качестве причин центрального несахарного диабета также

могут выступать метастазы злокачественных новообразований, сосудистые поражения (инфаркты, кровоизлияния, аневризмы), инфильтративные поражения (гистиоцитоз, туберкулез, саркоидоз), воспалительные заболевания (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, менингиты, энцефалиты). Иногда причиной может быть аутоиммунное поражение нейрогипофиза в виде лимфоцитарного инфундибулогипофизита.

Около 5 % больных имеют семейную форму нейрогенного несахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием. Это заболевание обусловлено мутацией гена — предшественника вазопрессина — препропрессофизина, который локализован на 20-й хромосоме. Гетерозиготные пациенты обычно имеют менее выраженный дефицит АДГ. Описано более 20 различных мутаций данного гена. Представляет интерес тот факт, что лишь одна из известных мутаций затрагивает последовательность ДНК, кодирующую непосредственно аргинин-вазопрессин. В основной же своей массе мутациям подвержены участки гена, кодирующие сигнальный пептид и нейрофизин II, пептид, который отщепляется от прогормона в процессе аксонального транспорта из крупноклеточных нейронов гипоталамуса в нейрогипофиз.

Аномалии структуры сигнального пептида и нейрофизина II, по-видимому, нарушают постсинтетический процессинг, упаковку и транспортировку прогормона в эндоплазматическом ретикулуме. В первые годы жизни ребенка часть вазопрессина, достаточная для поддержания нормального водного баланса, все же попадает в кровь, однако накапливающиеся недообработанные продукты синтеза оказываются токсичными и вызывают постепенную дегенерацию и гибель нейронов, что приводит к формированию развернутой клинической картины заболевания. По указанным соображениям в последнее время семейный нейрогенный несахарный диабет относят к болезням накопления эндоплазматической сети (Kim P. S., Arvan P., 1998).

Центральный несахарный диабет ранее считался обязательным компонентом синдрома DIDMOAD (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*), или синдрома Вольфрама. Это крайне редкое генетическое заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно. Первоначально предполагалась связь болезни с мутациями митохондриальной ДНК, однако в настоящее время доказано, что причиной синдрома Вольфрама является мутация гена WFS1 на 4-й хромосоме, кодирующего специфический трансмембранный белок вольфрамин, который, по последним данным, участвует в транспорте ионов кальция в эндоплазматической сети β-клеток панкреатических островков и нейронов (Smith C. J. A. [et al.], 2004).

Первыми и основными симптомами заболевания являются сахарный диабет I типа и прогрессирующее снижение зрения в результате атрофии зрительных нервов. Глухота имеет место не у всех пациентов. В более поздние сроки (2—3-е десятилетие жизни) появляются и прогрессируют дегенеративные изменения в нейронах гипоталамуса, мозжечка и ствола мозга, что может приводить к несахарному диабету, атаксии и поражению дыхательного центра. Родственники больных синдромом Вольфрама, гетерозиготные по мутантному гену, часто страдают психическими расстройствами и нейросенсорной тугоухостью.

Другое редкое аутосомно-рецессивное заболевание, синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля, кроме низкорослости, ожирения, умственного недоразвития, пигментной дегенерации сетчатки, полидактилии, гипогонадизма и уро-

генитальных аномалий иногда сочетается с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гамартома гипоталамуса, глиома ствола мозга, «пустое» турецкое седло) и центральным несахарным диабетом (Diaz L. L. [et al.], 1991—1992; Soliman A. T. [et al.], 1996; Yamada K. [et al.], 2000).

Иногда несахарный диабет развивается у детей с аномалиями и пороками развития центральных структур мозга (голопрозэнцефалией, септооптической дисплазией, агенезией мозолистого тела, эктопией задней доли гипофиза), которые в последние годы связывают с мутациям гена ядерного фактора транскрипции HESX1. Этот фактор считается ключевым для формирования кармана Ратке, а его дефицит помимо анатомических аномалий часто приводит к недостаточности аденогипофиза, а у некоторых пациентов — и нейрогипофиза (Dattani M. T., 2001).

Примерно у 25—30 % больных центральным несахарным диабетом не удается выявить ни органического поражения ЦНС, ни генетических отклонений. В таких случаях по-прежнему говорят об *идиопатическом нейрогенном несахарном диабете*.

Нефрогенный несахарный диабет в своей развернутой форме встречается гораздо реже гипоталамо-гипофизарного и также бывает врожденным, приобретенным и идиопатическим.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет — редкое генетическое заболевание, обусловленное нечувствительностью к АДГ. Преобладает по частоте Х-сцепленная рецессивная форма, обусловленная мутациями гена рецептора вазопрессина 2-го типа (V2R). Гораздо реже обнаруживаются аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные мутации локализованного на 12-й хромосоме гена аквапорина-2 (AQP2). Последний представляет собой трансмембранный водный канал, в норме экспрессирующийся на апикальной мембране эпителиоцитов собирательных трубочек под влиянием вазопрессина. Примечательно, что в обоих случаях продукты мутантного гена чаще всего способны в той или иной мере выполнять свою функцию, однако они не доходят до места назначения на клеточной мембране, так как задерживаются в эндоплазматической сети или комплексе Гольджи благодаря свойственной этим субклеточным структурам функции «контроля качества».

Приобретенный нефрогенный несахарный диабет встречается чаще врожденного, но характеризуется менее яркой клиникой и обратимостью расстройств. В качестве его причины чаще других выступает прием препаратов лития, который может нарушать внутриклеточную передачу сигнала с V2-рецепторов. Аналогичным эффектом при длительном и массивном применении обладают гентамицин, метациклин, изофосфамид, метециклин, колхицин, винбластин, демеклоциклин, глибурид, ацетогексамид, толазамид, фенитоин, норадреналин, петлевые и осмотические диуретики. Элементы нефрогенного диабета могут наблюдаться при электролитных расстройствах (гипокалиемии, гиперкальциемии), заболеваниях почек (пиелонефрите, тубуло-интерстициальных нефритах, поликистозе, постобструктивной уропатии), амилоидозе, миеломной болезни, серповидно-клеточной анемии и саркоидозе.

Своеобразная разновидность заболевания — *гестагенный несахарный диабет*, встречается только во время беременности и исчезает после родов. Имеются данные, что в таких случаях базальная секреция АДГ и вне беременности нахо-

дится на грани нормы, плацента же увеличивает распад этого гормона и тем самым выявляет его скрытую недостаточность.

Патогенез. Основная физиологическая роль вазопрессина состоит в регуляции осмоляльности внеклеточной жидкости, т. е. суммарной концентрации растворенных в ней веществ. Данный показатель крайне важен для нормального функционирования всех клеток организма и должен удерживаться в весьма узких пределах — от 282 до 295 мосмоль/кг. Секреция вазопрессина регулируется осморецепторами переднего гипоталамуса, которые реагируют на колебания осмоляльности, менее 1 % от исходной. Осморецепторы печени и портальной системы, волюмо- и барорецепторы сосудов также участвуют в регуляции секреции АДГ, но их реакции более инертны. При осмоляльности плазмы выше 282—285 мосмоль/кг секреция вазопрессина начинает повышаться, что приводит к усилению реабсорбции воды в собирательных трубочках почек, концентрации мочи и предотвращает дальнейшее увеличение осмоляльности плазмы и внеклеточной жидкости. Если темпы или объем потери жидкости в организме превышают возможности реабсорбции воды в почках, то дальнейшего увеличения секреции вазопрессина становится недостаточно для сохранения водного баланса, осмоляльность может возрасти до 300 мосмоль/кг и в гипоталамусе активируются нейроны центра жажды. Это приводит к поступлению жидкости извне и снижению осмоляльности до безопасных значений. Избыточное потребление жидкости и снижение осмоляльности плазмы, напротив, угнетают секрецию АДГ, что способствует резкому уменьшению реабсорбции воды и возрастанию диуреза и при условии сохраненной клубочковой фильтрации легко компенсирует даже весьма значительные объемы жидкости, вводимой извне. В норме объем диуреза не превышает 40 мл/кг, или 2,0 л/м^2 в сутки.

В условиях врожденного или приобретенного дефицита вазопрессина реабсорбция воды в почечных канальцах остается низкой вне зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости, что ведет к значительному увеличению диуреза, который может достигать 400 мл/кг/сут, и гиперосмолярной дегидратации. Осмоляльность плазмы при этом постоянно стремится к увеличению, что, в свою очередь, ведет к постоянной стимуляции жажды с формированием характерного для несахарного диабета синдрома полиурии-полидипсии. Если в силу различных причин (ранний детский возраст, вовлечение в патологический процесс соответствующих отделов гипоталамуса) формирование чувства жажды нарушено или доступ к пригодной для питья жидкости ограничен, организму угрожает гибель от обезвоживания.

Наиболее устойчивы к увеличению осмоляльности внеклеточной жидкости клетки ЦНС. Это связывают с их способностью самостоятельно увеличивать осмоляльность внутриклеточной среды без потери своих функций, что до определенного момента препятствует выходу воды за пределы клеток. Механизм этой защитной реакции нервных клеток до сих пор не расшифрован. Однако дальнейшее нарастание осмоляльности приводит к сморщиванию и гибели нейронов, гиперосмолярной коме и смерти.

Клиника. Основными симптомами несахарного диабета являются жажда, полиурия и полидипсия. Их выраженность варьирует в зависимости от степени дефицита АДГ. В легких случаях объем потребляемой и выделяемой жидкости может не превышать 3—5 л в сутки, при полном отсутствии вазопрессина диурез достигает 20 л в день и более. Больные обычно предпочитают пить холодную

воду или напитки. Жажда и полиурия, как правило, не зависят от времени суток. Кроме того, больные обычно жалуются на общую слабость, сухость кожи и слизистых оболочек, склонность к гипотонии. Ночная жажда и полиурия нарушают сон, пациенты жалуются на снижение умственной работоспособности и психической активности. Постоянное употребление большого количества жидкости постепенно приводит к растяжению желудка и снижению секреции его желез, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта, желчеобразования с соответствующими клиническими проявлениями. В результате дегидратации и снижения аппетита часто наблюдается похудание, однако при поражении гипоталамической области возможно, напротив, развитие ожирения. Лабораторные анализы указывают на гипертоническую дегидратацию, гипернатриемию, низкую относительную плотность мочи (менее 1010, обычно 1001—1003) без патологии мочевого осадка.

Заболевание может иметь определенные клинические особенности в зависимости от его причины и возраста пациента. Так, при травматическом генезе несахарного диабета его течение зависит от локализации повреждения. Травма и даже полное разрушение задней доли гипофиза, отрыв его ножки, повреждение воронки или гипоталамуса ниже срединного возвышения в подавляющем большинстве случаев приводят лишь к транзиторному несахарному диабету, который длится от нескольких часов до 1—2 недель. Поражение гипоталамуса выше срединного возвышения приводит к стойким нарушениям, которые в своем развитии, как правило, проходят три фазы: внезапно развивающаяся полиурия длительностью от нескольких часов до 5—6 дней; период антидиуреза примерно такой же длительности, обусловленный высвобождением вазопрессина из поврежденных аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта, и, наконец, формирование постоянного несахарного диабета.

Приобретенный несахарный диабет может начаться в любом возрасте, тогда как при врожденных его формах имеются определенные закономерности. Как уже упоминалось, при семейном заболевании центрального происхождения симптомы появляются не сразу, а на шестом-десятом году жизни ребенка. Нефрогенный несахарный диабет проявляется с рождения. Классические признаки заболевания у новорожденных и детей младшего возраста могут отсутствовать, поскольку в этот период чувство жажды не сформировано полностью либо ребенок еще не может его выразить, а при отсутствии полидипсии объем мочи возрастает не так значительно или остается нормальным. На первый план в клинической картине выступают лихорадка, диарея (аналог полиурии), снижение массы тела, признаки дегидратации. Дети могут предпочитать воду грудному молоку. В тяжелых случаях гиперосмолярная дегидратация нарастает, могут развиться рвота, судороги и кома. Дети плохо питаются, отстают в физическом и умственном развитии.

В клинической картине приобретенных форм несахарного диабета наряду с классическими симптомами могут выявляться также разнообразные признаки основного заболевания, в частности те или иные симптомы поражения ЦНС, недостаточности гормонов передней доли гипофиза, гиперпродукции гормонов аденомами гипофиза, внутричерепной гипертензии. Сочетание гипокортицизма и несахарного диабета может сглаживать симптоматику последнего, и лишь после начала заместительной терапии глюкокортикоидами появляются выраженные полиурия и полидипсия.

Диагностика. Прежде чем затрачивать время и средства на диагностику несахарного диабета, необходимо убедиться в наличии у пациента полиурии, что вполне выполнимо в амбулаторных условиях (Ball S. G. [et al.], 2003; Baylis P. H., Cheetham T., 1998). Дальнейшему обследованию должны подвергаться лишь те больные, чей суточный диурез в течение не менее двух дней подряд превышает 2 л/м^2, или 40 мл/кг. Если подозрение на полиурию подтверждается, целесообразно также в амбулаторном порядке исследовать следующие параметры крови и мочи: осмоляльность сыворотки крови; уровни натрия, калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина сыворотки крови; общеклинический анализ мочи, осмоляльность мочи; удельную плотность мочи; глюкозурию.

При осмоляльности сыворотки крови выше 300 мосмоль/кг на фоне осмоляльности мочи менее 300 мосмоль/кг диагноз несахарного диабета практически не вызывает сомнений, требуется лишь уточнение его формы и причины. Если же осмоляльность сыворотки крови менее 270 мосмоль/кг или осмоляльность мочи более 600 мосмоль/кг, наличие несахарного диабета маловероятно.

Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз несахарного диабета, а также определить его форму помогает проба с ограничением жидкости и десмопрессином, которая по соображениям безопасности проводится только в стационаре. Вечером и ночью накануне исследования больной должен принимать жидкость в обычном для себя количестве. Нельзя начинать пробу, не убедившись в готовности лаборатории и наличии достаточного количества воды для утоления жажды пациента по завершении теста. Необходимым условием проведения пробы является непрерывное наблюдение за больным для своевременной диагностики нарушений гемодинамики, возможных неврологических или психических расстройств, а также во избежание тайного употребления воды. Не менее чем за 24 ч до начала теста необходимо отменить прием препаратов вазопрессина и его аналогов. Проба начинается утром, как правило, в 8.00 ч. Взвешивание, определение осмоляльности плазмы крови и мочи производятся непосредственно перед началом пробы, а затем с интервалом в 1—2 ч. Ограничительная фаза пробы прекращается, если масса тела испытуемого уменьшается более чем на 5 % от исходной или жажда становится нестерпимой. Для наступления этих изменений в большинстве случаев достаточно 8 ч. Если результаты пробы не исключают наличия несахарного диабета, то для уточнения его генеза начинают следующую фазу теста. Пациенту вводится десмопрессин (0,3 мкг подкожно или внутривенно или 5 мкг интраназально), после чего испытуемому разрешается есть и пить (до 150 % объема жидкости, выделенной в период воздержания). Объем и осмоляльность мочи определяются еще через 4 часа (обычно около 20.00), а также на следующее утро. Принципы интерпретации пробы представлены в табл. 3.9.

В отдельных случаях, как видно из последней графы табл. 3.9, проба с ограничением жидкости не позволяет надежно дифференцировать центральный и нефрогенный несахарный диабет. Считается, что это обусловлено, с одной стороны, развитием частичной резистентности к вазопрессину на фоне длительной полиурии любого генеза и, напротив, сохранением некоторой чувствительности к АДГ у ряда больных с нефрогенным несахарным диабетом. В таких ситуациях для уточнения диагноза используют один из трех подходов:

1) одновременное определение осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи и уровня аргинин-вазопрессина в плазме. При частичном центральном несахарном диабете уровень аргинин-вазопрессина оказывается слишком низким

Таблица 3.9

Интерпретация пробы с ограничением жидкости и десмопрессином у пациентов с полиурией

Осмоляльность мочи, мосмоль/кг		Диагноз
после ограничения жидкости	после введения десмопрессина	
< 300	> 750	Нейрогенный несахарный диабет
< 300	< 300	Нефрогенный несахарный диабет
> 750	—	Первичная полидипсия
300—750	< 750	Частичный нейро- или нефрогенный несахарный диабет, длительная первичная полидипсия

для данной осмоляльности плазмы, тогда как при частичном нефрогенном несахарном диабете содержание вазопрессина в плазме повышено;

2) пробное лечение десмопрессином (10—25 мкг/сут в нос, 1—2 мкг подкожно или 50—100 мкг 2 раза в день внутрь) в течение 2—3 дней. При центральном несахарном диабете такое лечение быстро уменьшает полидипсию и полиурию, не вызывая водной интоксикации; при нефрогенном генезе заболевания это лечение не дает эффекта;

3) тест с гипертоническим раствором NaCl: вводят 3 % раствор NaCl до достижения концентрации натрия в сыворотке 145—150 ммоль/л и определяют осмоляльность плазмы и уровень вазопрессина в плазме. При нефрогенном несахарном диабете обнаруживается возрастание уровня аргинин-вазопрессина, как в норме, тогда как у больных с центральным несахарным диабетом уровень АДГ почти или совсем не увеличивается.

После установления диагноза несахарного диабета необходимо полноценное обследование для выявления причин, вызвавших заболевание. В случае нейрогенного несахарного диабета показано проведение магнитно-резонансной томографии. Эта современная высокоразрешающая технология позволяет идентифицировать не только грубые органические поражения гипоталамо-гипофизарной области, но и заподозрить лимфоцитарный инфундибулогипофизит (рис. 3.44). Идиопати-

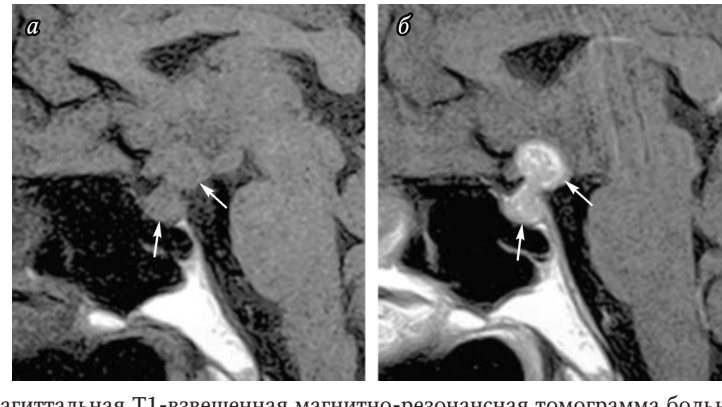


Рис. 3.44. Сагиттальная Т1-взвешенная магнитно-резонансная томограмма больного с лимфоцитарным инфундибулогипофизитом. На снимке без усиления (*а*) видно утолщение ножки гипофиза и отсутствие нормального высокоинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза (указано стрелками); при контрастном усилении (*б*) выявляется патологическая инфильтрация гипофиза, его ножки и воронки (указано стрелками) (Shin J. H. [et al.], 2001)

ческий центральный несахарный диабет также имеет свои МРТ-признаки в виде уменьшения интенсивности Т1-взвешенного сигнала от нейрогипофиза.

При выявлении нефрогенного несахарного диабета требуется комплексное обследование состояния почек с целью исключения электролитных нарушений. Тщательный сбор семейного анамнеза, обследование родственников больного и проведение молекулярно-генетических исследований позволяют выявить и дифференцировать врожденные формы несахарного диабета.

Заболевания и состояния, приводящие к полиурии, немногочисленны (сахарный диабет, заболевания почек, избыточное введение жидкости, выводящихся почками осмотически активных веществ, диуретиков) и легко выявляются при тщательном анализе жалоб, анамнеза, физикальном исследовании и рутинных лабораторно-инструментальных тестах.

Дифференциальной диагностики с несахарным диабетом требует первичная полидипсия; состояние, вызванное длительным избыточным употреблением жидкости. Этиология заболевания гетерогенна, чаще встречается полидипсия психогенного и психотического происхождения, реже к первичной полидипсии приводят саркоидоз, рассеянный склероз, органические поражения гипоталамуса. Встречаются идиопатические случаи. В основе заболевания лежит повышенная чувствительность гипоталамического центра жажды, когда пациент начинает ощущать потребность в жидкости при повышении осмоляльности плазмы уже выше 285—290 мосмоль/кг, т. е. еще до того, как ответная секреция вазопрессина вызовет антидиурез. В результате больной начинает пить много воды, осмоляльность плазмы быстро падает, что приводит к физиологическому подавлению секреции АДГ и полиурии.

Как и при несахарном диабете, моча у больных первичной полидипсией имеет низкую относительную плотность и осмоляльность, но осмоляльность плазмы у них не повышена, а нормальная или низкая. Кроме того, можно обратить внимание на преобладание дневного диуреза над ночным, отсутствие предпочтений в выборе напитков, что для несахарного диабета нехарактерно. Проба с ограничением жидкости, как правило, позволяет надежно дифференцировать первичную полидипсию и несахарный диабет (см. табл. 3.9). В сомнительных случаях (частичная резистентность к эндогенному вазопрессину из-за длительной полиурии, которая «вымывает» осмотически активные вещества из интерстиция почечных канальцев и уменьшает градиент реабсорбции воды) возможно продление пробы. Это достигается за счет отказа от жидкости не с утра, а с вечера предыдущего дня. Вводить препараты вазопрессина больным первичной полидипсией опасно, так как резкое увеличение реабсорбции воды в почках в сочетании с приемом больших ее количеств извне может привести к дальнейшему снижению осмоляльности плазмы и развитию водной интоксикации.

Лечение. Если центральный несахарный диабет развился на фоне потенциально устранимых изменений гипоталамо-гипофизарной области, необходимо этиотропное лечение (хирургическое или лучевая и химиотерапия опухолей, противовоспалительная терапия при саркоидозе, менингитах и т. п.).

Пациентам с частичным центральным несахарным диабетом (суточный объем мочи менее 4 л) и нормальной чувствительностью гипоталамического центра жажды наряду с контролем за водным гомеостазом рекомендуется восполнение адекватного объема жидкости. Больным, имеющим более выраженную полиурию (более 4 л/сут), необходимо назначение специфической антидиуретиче-

ской терапии. Попытки применения экстрактов задней доли гипофиза, свиного лизин-вазопрессина были недостаточно успешны из-за кратковременного действия этих веществ, слабой антидиуретической активности и наличия отрицательных побочных эффектов.

В настоящее время широкое применение для компенсации нейрогенного несахарного диабета получили препараты десмопрессина (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин), который обладает более мощным и длительным действием, чем натуральные препараты, и не имеет выраженных нежелательных побочных эффектов (гипертензия), поскольку влияет преимущественно на V2-рецепторы (Вакс В. В., 2001).

Десмопрессин производится в двух формах: таблетки для приема внутрь (минирин 0,1 и 0,2 мг) и капли для интраназального введения (адиуретин, флаконы 5 мл). Доза десмопрессина, необходимая для эффективного подавления симптомов несахарного диабета, значительно варьирует между разными больными и не связана с возрастом, массой тела и тяжестью полиурии. Положительный эффект адиуретина начинает проявляться уже через 30 мин после введения дозы и продолжается на протяжении 8—20 ч. Максимальная концентрация десмопрессина в плазме крови достигается в промежутке от 0,5 до 4 ч. Режим дозирования, так же как и интервалы между дозами, строго индивидуален в связи со значительными различиями в чувствительности к препарату. Средние суточные дозы адиуретина должны составлять в среднем 10—20 мкг 1 или 2 раза в день для взрослых и 5—10 мкг для детей. Одна капля препарата содержит 5 мкг десмопрессина. Как правило, в начале определяют реакцию больного на 1—2 капли лекарства, вводимого вечером или на ночь, а затем постепенно увеличивают дозу вплоть до нормального диуреза. Дозы минирина также подбираются индивидуально. Прием 0,1—0,2 мг минирина обеспечивает у большинства пациентов антидиуретический эффект продолжительностью 8—12 ч. Начальная доза для взрослых и детей — по 0,1 мг 3 раза в день, адекватная доза может достигать 1,6 мг в день.

Больным в раннем послеоперационном периоде после нейрохирургических операций препарат вводится парентерально (1—4 мкг) подкожно или внутривенно. Необходимо учитывать, что 1 мл препарата содержит 4 мкг десмопрессина. В процессе лечения десмопрессином необходимо исключить чрезмерное поступление жидкости, что особенно важно для пожилых пациентов и больных с нарушенным чувством жажды, и периодически контролировать объем мочи и ее удельный вес, а в случае необходимости — осмолярность плазмы.

Для лечения нефрогенного несахарного диабета пока не разработано эффективного метода. В ряде случаев, как, например, при лечении депрессивных расстройств препаратами лития, устранение этиологического фактора невозможно. Пациентам показано адекватное возмещение жидкости, ограничение поваренной соли. Умеренный терапевтический эффект оказывает сочетание тиазидных (гидрохлоротиазид), тиазидоподобных (индапамид) и калийсберегающих (амилорид) диуретиков. Эти препараты блокируют реабсорбцию хлорида в дистальных извитых канальцах и тем самым слегка снижают содержание натрия в крови. Ранее считалось, что в ответ на снижение концентрации натрия реабсорбция воды в проксимальных отделах нефрона усиливается, а объем жидкости, поступающей в собирательные трубочки, уменьшается. Исследования последних лет доказали, что данный эффект существенно не влияет на объем мочи, однако обнаружено,

что антидиуретическое действие тиазидов уменьшается под влиянием блокатора протеинкиназы С, которая является ключевым звеном пострецепторного внутриклеточного каскада вазопрессина.

Антагонистом вазопрессина по влиянию на реабсорбцию воды в дистальных отделах нефрона является простагландин E_2. Ингибиторы синтеза простагландинов, такие как ибупрофен, индометацин и аспирин, используются в качестве дополнительного средства лечения нефрогенного несахарного диабета в сочетании с тиазидными диуретиками. Необходимо помнить о частых побочных эффектах этих препаратов.

Перспективными направлениями лечения генетических форм несахарного диабета являются разработка непептидных аналогов вазопрессина (Nakamura S. [et al.], 2004), поиск путей коррекции нарушенной при этих заболеваниях функции эндоплазматического ретикулума.

Исходы, прогноз. Без лечения несахарный диабет не несет непосредственной угрозы жизни при наличии достаточного количества питьевой воды, однако может снижать ее качество, нарушать трудоспособность больных и их адаптацию в обществе. Описаны спонтанные ремиссии заболевания. Заместительная терапия препаратами вазопрессина способна полностью нормализовать состояние больных центральным несахарным диабетом. Эффект от терапии нефрогенного несахарного диабета скромнее, однако и у этих больных удается уменьшить полиурию до 3—4 л за сутки. Прогноз при лечении приобретенного нейрогенного несахарного диабета определяется основным заболеванием, приведшим к поражению гипоталамуса или нейрогипофиза. При черепно-мозговых травмах развитие несахарного диабета считается маркером неблагоприятного исхода.

3.6. СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ ВАЗОПРЕССИНА (СИНДРОМ ПАРХОНА)

Синдром неадекватной (или нерегулируемой) продукции вазопрессина (СНПВ) — сравнительно редкий клинический синдром, характеризующийся избыточной секрецией вазопрессина, лежащей в основе развития гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

В 1933 г. Пархон впервые сообщил о подобном клиническом случае и предположил, что его развитие связано с первичной гиперсекрецией АДГ. В описании Пархона заболевание характеризовалось олигурией, отсутствием жажды и появлением отеков. В западной литературе детальное описание этого синдрома сделали в 1957 г. W. B. Schwartz и F. C. Bartter, которые наблюдали двух больных с бронхогенным раком в сочетании с гипонатриемией, нормоволемией при нормальной функцией почек и надпочечников.

Этиология. Первичная гиперпродукция вазопрессина в настоящее время не описана. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что СНПВ практически всегда развивается вторично по отношению к другим заболеваниям или является следствием приема ряда медикаментов (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

Причинами избыточной секреции АДГ могут быть следующие заболевания и состояния:

1. Избыточная секреция вазопрессина гипоталамусом вследствие нарушения центральных механизмов его образования и секреции:
   а) травмы черепа;
   б) абсцессы и опухоли мозга и гипофиза;

в) менингиты, энцефалиты;
г) субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы;
д) тромбоз кавернозного синуса;
е) гидроцефалия.

2. Эктопическая секреция вазопрессина злокачественными опухолями, к числу которых можно отнести:
а) мелкоклеточный рак легких;
б) рак поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, мочевого пузыря, мочеточника, предстательной железы;
в) лимфосаркома, мезотелиома;
г) лимфома Ходжкина;
д) тимома.

3. Влияние некоторых лекарственных средств:
а) передозировка препаратов АДГ;
б) непосредственно стимулирующх секрецию АДГ гипоталамусом (окситоцин, карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, нейролептики, фенотиазины, никотин, винкристин, винбластин, хлорпропамид, клофибрат);
в) потенцирующих действие АДГ на собирательные канальцы нефрона (клофибрат, хлорпропамид, тиазидовые диуретики, соли лития, циклофосфамид).

4. Неопухолевые процессы в легких:
а) пневмония;
б) туберкулез;
в) саркоидоз;
г) муковисцидоз;
д) хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, пневмоторакс;
е) каверна, абсцесс легкого;
ж) эмпиема плевры.

5. Прочие причины (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипофизарная недостаточность, хронический стресс и болевой синдром, острые психозы, хроническая почечная недостаточность, длительное проведение ИВЛ под положительным давлением).

Таким образом, причиной развития СНПВ могут быть любые поражения ЦНС, включая травмы, объемные процессы, инфекции, сосудистые и метаболические нарушения (Балаболкин М. И. [и др.], 2002; Дедов И. И. [и др.], 2000). Помимо этого, усиление физиологических неосмотических стимулов секреции АДГ (при острых психозах, стрессах, болях) может способствовать развитию этого синдрома (Baylis P. H., 2003).

Злокачественные новообразования могут вырабатывать как АДГ, так и АДГ-подобные пептиды, обладающие иммунологическими и биологическими свойствами вазопрессина. Установлено, что мелкоклеточный рак легких в 66—80 % случаев сопровождается секрецией клетками опухоли АДГ, а степень нарушения водного баланса зависит от тяжести опухолевого процесса.

В ряде случаев СНПВ возникает на фоне неопухолевых патологических процессов в легких. Возможно, что это связано с гиперсекрецией белка пневмадина, вырабатываемого легочной тканью и стимулирующего продукцию АДГ.

Некоторые медикаментозные средства при длительном или регулярном курсовом применении способствуют повышению секреции вазопрессина непосред-

ственно гипоталамусом или потенцируют его действие на собирательные почечные канальцы (Дедов И. И. [и др.], 2000; Baylis P. H., 2003).

Необходимо помнить также о возможности повышения содержания вазопрессина и наличии гипонатриемии при гипотиреозе и надпочечниковой недостаточности (Iwai H. [и др.], 2000; Nakano M. [и др.], 2000). В практических целях можно условно выделить идиопатическую форму СНПВ.

Патогенез. Главный физиологический эффект вазопрессина заключается в стимуляции реабсорбции воды из жидкости собирательных канальцев коркового и преимущественно мозгового слоя почек против осмотического градиента давления. Поэтому уровень гормона в крови непосредственно определяет водный баланс организма и косвенно регулирует концентрацию осмотически активных веществ (наиболее важным из которых является натрий) во внеклеточной жидкости. Реабсорбция воды начинается тогда, когда гормон связывается с соответствующими V-2 рецепторами, расположенными на базолатеральных мембранах клеток собирательных канальцев. Увеличение реабсорбции воды в нефроне приводит к увеличению концентрации мочи.

Гиперсекреция АДГ или повышение чувствительности к нему почечных канальцев вызывают задержку потребляемой жидкости, гипонатриемию и относительное увеличение объема внеклеточной жидкости, которое приводит к торможению абсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и к натрийурезу. Увеличение ОЦК стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида и ведет к снижению активности ренина плазмы и образования альдостерона. Следствием этого является торможение абсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и усиление натрийуреза. Однако гипонатриемия при этом синдроме обусловлена преимущественно увеличением объема внеклеточной жидкости и зависит от потребления воды. Так, при нормальном или пониженном потреблении жидкости даже значительная гиперсекреция АДГ может не сопровождаться развитием выраженной гипонатриемии.

Несмотря на гипоосмолярность внеклеточной жидкости и гиперволемию, у больных не происходит подавления избыточной секреции АДГ или АДГ-подобных пептидов. Таким образом, развитие СНПВ не зависит от факторов физиологической регуляции образования АДГ.

Развивающаяся гипонатриемия приводит к перемещению воды в мозговую ткань и вызывает повышение внутричерепного давления. При медленном развитии гипонатриемии компенсаторное уменьшение содержания калия происходит в течение нескольких часов, а органических растворимых соединений — в течение нескольких дней, что способствует защите от развития отека мозга. При быстром развитии гипонатриемии времени для церебральной адаптации недостаточно. Этим объясняется зависимость клинической картины от скорости развития гипонатриемии.

При надпочечниковой недостаточности любого генеза выпадение тонического ингибирующего действия кортизола на секрецию вазопрессина лежит в основе его гиперпродукции, которая усугубляется гипонатриемией в результате дефицита альдостерона.

При гипотиреозе гипонатриемия развивается вследствие недостатка T_3, при котором почки неспособны к адекватной реабсорбции натрия. При искусственной вентиляции легких под постоянным положительным давлением в течение длительного времени происходит активация барорецепторов системы низкого давления, что также может вызвать гиперсекрецию АДГ.

Клиника. Клинически СНПВ проявляется недостаточным мочеотделением (олигурией) и умеренным постепенным нарастанием массы тела. Характерно отсутствие выраженных периферических отеков, которое объясняется небольшой задержкой жидкости (до 3—4 л) и потерей натрия. Тяжесть клинических симптомов водной интоксикации зависит от скорости развития гипонатриемии и гипергидратации. При хронической гипонатриемии даже при концентрации натрия в плазме крови, не достигающей 125 ммоль/л, клинические проявления водной интоксикации могут отсутствовать и только при ее снижении до 120—110 ммоль/л развиваются вялость, мышечная слабость, адинамия, головная боль, сонливость, анорексия, тошнота, рвота, тремор, спазмы мышц, мышечные судороги. Снижение содержания натрия ниже 110 ммоль/л и осмоляльности плазмы ниже 250 мосмоль/кг сопровождается спутанностью сознания, снижением сухожильных рефлексов вплоть до арефлексии, дезориентацией, психозом, спазмами мышц вплоть до общих судорог, понижением температуры тела, псевдобульбарным параличом. Развитие перечисленных признаков связано с отеком мозга. При дальнейшем снижении натрия в крови наступают кома и смерть.

При острой гипонатриемии быстрое снижение осмолярности цереброспинальной жидкости может вызвать появление судорог и развитие комы уже при снижении концентрации натрия в сыворотке до 120 ммоль/л. При этом содержание воды в головном мозге растет быстрее, чем при хронической гипонатриемии, и сопровождается большей смертностью.

Синдром неадекватной продукции вазопрессина может протекать как с постоянной, так и с пароксизмальной, периодической олигурией. Периоды задержки жидкости (до 100—300 мл/сут мочи) длительностью в 5—10 дней сменяются спонтанным диурезом, иногда до 10 л/сут. В период полиурии характерны симптомы дегидратации: выраженная общая слабость, гипотония, аритмии, возможны судороги.

Диагностика. Диагноз установить несложно при наличии конкретной причины развития СНПВ; он основывается на данных анамнеза, клинических признаках, результатах лабораторного обследования.

Диагностическими критериями СНПВ являются:

1) снижение осмоляльности плазмы ниже 275 мосмоль/кг.

2) неадекватная концентрация мочи по результатам пробы с водной нагрузкой (осмоляльность мочи выше 100 мосмоль/кг при нормальной функции почек);

3) гипонатриемия (менее130 ммоль/л);

4) повышенная экскреция натрия с мочой (более 300 ммоль/сут) при нормальном потреблении натрия и воды;

5) отсутствие клинических признаков гиповолемии (ортостатическая проба, тахикардия, сниженный тургор кожи, сухие слизистые) или гиперволемии (асцит, отеки);

6) отсутствие заболеваний, сопровождающихся отечным синдромом: тяжелая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени с развитием асцита, массивная инфузия гипотонических растворов;

7) отсутствие гипотиреоза, гипокортицизма, гипофизарной недостаточности, влияния медикаментов.

Интерпретацию содержания вазопрессина необходимо осуществлять только с учетом уровней осмолярности и электролитов плазмы крови, так как при гипонатриемии любого генеза плазменный уровень вазопрессина часто повышен (Goh K. P., 2004).

В диагностике СНПВ более информативен тест с водной нагрузкой. Неспособность почек экскретировать более 90 % выпитой жидкости из расчета 20 мл/кг в течение 4 ч непосредственно после нагрузки и повышение осмоляльности мочи более 100 мосмоль/кг подтверждают наличие СНПВ.

Проводя первичную дифференциацию, необходимо исключить патологию печени, почек, сердца, гипокортицизм, гипотиреоз (Дедов И. И. [и др.], 2000).

Сложность дифференциальной диагностики заключается в том, что основные признаки СНПВ — гипонатриемия и низкий плазменный уровень альдостерона — могут быть слабо выражены из-за приема больными диуретических средств, нивелирующих потерю натрия и устраняющих гиперволемию. Поэтому в процессе дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность использования диуретиков.

При подозрении на эктопированный АДГ-синдром следует иметь в виду, что часто такие опухоли секретируют не только вазопрессин, но и АКТГ. В этом случае дополнительные клинические и лабораторные признаки (гиперпигментация и повышение плазменного уровня кортизола, а также избыточная экскреция кортизола с мочой за сутки) помогают выявить подобные новообразования.

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика СНПВ с синдромом идиопатических отеков — заболеванием, имеющим много сходных с СНПВ клинических симптомов, но иную патофизиологическую природу. Синдром периодических отеков возникает преимущественно у женщин 20—50 лет. Его патогенез связан с рядом нейрогенных, гемодинамических и гормональных нарушений, ведущих к нарушению регуляции водно-солевого гомеостаза. Этот синдром характеризуется развитием периферических и повсеместных отеков, в легких случаях отмечаются лишь небольшие локальные отеки, чаще лица. Отмечен их ортостатический характер, четкая связь с эмоциональным стрессом. Практически у всех больных наблюдаются эмоционально-личностные расстройства различной степени выраженности и ряд вегетативных изменений: нарушение терморегуляции, лабильность пульса и артериального давления, обмороки, онемение конечностей. Жажда — частый симптом при идиопатических отеках. При этом в отличие от СНПВ уровень вазопрессина изменяется редко, а уровень альдостерона повышен у большинства больных. Гипонатриемия и гиперволемия, характерные для СНПВ, никогда не наблюдаются при идиопатических отеках.

Лечение. Во всех случаях необходимо лечить основное заболевание, обусловившее гипонатриемию. Так, своевременное удаление или радиотерапия вазопрессинсекретирующей опухоли способствуют устранению гипонатриемии.

Цель лечения непосредственно гипонатриемии — устранение гипергидратации и нормализация осмоляльности плазмы. Тактика проводимой терапии зависит от скорости развития гипонатриемии (острая или хроническая) и состояния больного.

Во всех случаях необходимо ограничить прием жидкости до 500—1000 мл/сут. Это способствует нормализации содержания натрия в сыворотке крови и улучшению общего состояния. Так, только ограничение жидкости до 500 мл в день позволяет увеличить содержание натрия в сыворотке крови до 130 ммоль/л.

При остром развитии симптомов лечение проводится в отделении реанимации. Необходимо повысить концентрацию натрия в сыворотке до 125 ммоль/л. Потребность в натрии можно рассчитать по формуле:

Потребность в натрии (ммоль) = (125 – *натрий в сыворотке*) × 0,6 × *вес* (кг).

Вводят гипертонический 3 % раствор NaCl до 500 мл/сут. Его инфузию целесообразно сочетать с введением фуросемида, который уменьшает риск резкого увеличения объема внеклеточной жидкости. Быстрое повышение концентрации натрия в сыворотке до уровня, превышающего 125 ммоль/л, опасно, так как может вызвать повреждения ЦНС, в том числе центральный понтинный миелинолиз. Рекомендуемая скорость повышения натрия составляет 0,5—1,0 ммоль/л/ч до достижения 125 ммоль/л.

При хроническом варианте гипонатриемии, когда ограничение потребления жидкости не дает желаемого эффекта или больному трудно соблюдать такой питьевой режим, можно назначать демеклоциклин или карбонат лития (Goh K. P., 2004). Оба препарата блокируют действие АДГ на собирательные канальцы почек. Использование солей лития всегда ограничено, так как он вызывает много побочных эффектов. Демеклоциклин более безопасен, но при его назначении необходимо обращать особое внимание на функцию печени, так как при печеночной недостаточности препарат накапливается в организме и оказывает нефротоксическое действие. Назначают демеклоциклин в дозе 0,6—1,2 г/сут. Эффект развивается постепенно, проявляется максимально на 2—3-й неделе.

В настоящее время разработаны новые препараты — блокаторы почечных рецепторов АДГ (Baylis P. H., 2003; Gross P., Palm C., 2000). Однако они проходят стадию клинических испытаний и пока недоступны для практического применения. При гипокортицизме проводится адекватная заместительная терапия глюкокортикоидами.

Прогноз. Зависит от характера основного заболевания и причины, вызвавшей СНПВ. Тяжелые и остро развившиеся формы могут приводить к летальному исходу в результате сильной водной интоксикации. При хронических вариантах и отсутствии злокачественных новообразований прогноз в целом благоприятный.

Профилактика. Полиэтиологичность синдрома затрудняет его профилактику. Общим фактором, тормозящим появление клинической симптоматики при всех формах СНПВ, является значительное ограничение потребления жидкости.

3.7. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Определение. Синдром «пустого» турецкого седла — аномалия анатомического строения селлярной области, приводящая к внедрению в гипофизарную ямку турецкого седла мягкой мозговой оболочки, уменьшению в размерах и сдавлению гипофиза, что может сопровождаться неврологической и эндокринной симптоматикой.

Распространение. «Пустое» турецкое седло обнаруживается примерно у 10 % населения, а, по некоторым данным, частота этого феномена может достигать 58 %. Синдром чаще диагностируется у лиц среднего возраста, однако достаточно часто его признаки могут быть впервые выявлены в других возрастных группах. До 80—90 % пациентов с синдромом «пустого» турецкого седла составляют женщины 35—45 лет.

Этиология. Различают два варианта синдрома в зависимости от его происхождения. *Первичный синдром «пустого» турецкого седла* встречается чаще и обусловлен врожденным дефектом диафрагмы седла, открывающим доступ цереброспинальной жидкости. Физиологические перепады давления ликвора при-

водят к инвагинации мягкой мозговой оболочки в гипофизарную ямку, деформируют гипофиз и постепенно вызывают расширение турецкого седла. Преобладание среди пациентов женщин детородного возраста, по-видимому, обусловлено физиологической гиперплазией гипофиза в период беременности с последующим быстрым уменьшением его размеров, что способствует проявлению скрытой недостаточности диафрагмы турецкого седла. Внутричерепная гипертензия увеличивает риск расширения турецкого седла. Гипофизарная ямка по сути становится продолжением субарахноидального пространства, а ткань гипофиза, как правило, нормальная, оказывается распластанной по стенкам турецкого седла (чаше по дну и задней стенке). Примерно у четверти больных цереброспинальная жидкость заполняет турецкое седло лишь частично. Редким вариантом первичного синдрома считается разрыв эндо- или периселлярных кист, представляющих собой остатки кармана Ратке (Балаболкин М. И. [и др.], 2002). Представляют интерес сообщения о высокой частоте выявления «пустого» турецкого седла у детей с генетическим синдромом Барде — Бидля.

Вторичный синдром «пустого» турецкого седла развивается при целом ряде патологических процессов в селлярной области, результатом которых становится значительное уменьшение размеров или разрушение гипофиза. К ним относятся (Балаболкин М. И. [и др.], 2002; Ayuk J. [et al.], 2002; Caturegli P. [et al.], 2005; Passos V. [et al.], 2002):

- последствия кровоизлияния или некроза опухолей гипофиза;
- последствия оперативного лечения или лучевой терапии по поводу опухолей гипофизарной области;
- последствия медикаментозной терапии аденом гипофиза (например, в результате лечения акромегалии октреотидом или пролактиномы — агонистами дофамина);
- уменьшение в размерах ранее гиперплазированного гипофиза на фоне заместительной терапии первичной недостаточности периферических эндокринных желез;
- длительный прием оральных контрацептивов;
- аутоиммунный гипофизит.

Описан казуистический случай формирования «пустого» турецкого седла в результате туберкулезного поражения гипофиза.

Патогенез. Повышение ликворного давления в «пустом» турецком седле может приводить к нарушению функции гипофиза в результате ухудшения его кровоснабжения. При этом закономерно снижается уровень гормонов, синтез и секреция которых зависят от стимуляции рилизинг-гормонами гипоталамуса, и возрастает продукция пролактина, находящегося под тормозным дофаминергическим контролем. При вторичном «пустом» турецком седле возможно снижение функции гипофиза вследствие уменьшения количества гормонпродуцирующих клеток. В результате провисания зрительного перекреста в отверстие диафрагмы турецкого седла могут возникать зрительные расстройства.

Клиника. У большинства (около 90 %) людей с «пустым» турецким седлом нет никаких клинических симптомов, аномалия селлярной области у них обнаруживается случайно. Патологические отклонения в состоянии нервной и эндокринной систем, которые, собственно, и объединяются в *синдром* «пустого» турецкого седла, имеют лишь около 10 % пациентов.

Чаще других симптомов (до 70 % случаев) пациентов беспокоит упорная головная боль и связанные с ней утомляемость и снижение работоспособности. У 30 % больных имеются признаки повышения внутричерепного давления. Большая часть больных, в особенности женщин, страдает ожирением. Примерно у 25 % женщин наблюдается умеренная гиперпролактинемия с синдромом галактореи-аменореи.

Аденогипофизарную недостаточность имеют около 30 % больных, чаще в субклинической форме. Как и при поражениях гипофиза любого генеза, чаще страдают соматотропная и гонадотропная функции, реже выявляются вторичный гипокортицизм и гипотиреоз, в отдельных случаях имеют место симптомы несахарного диабета.

Описано также сочетание «пустого» турецкого седла с синдромом поликистозных яичников, эндогенным кортизолизмом, преждевременным половым развитием, однако связь между этими состояниями до сих пор неясна. Редко встречается сосудистая компрессионная нейропатия зрительных нервов, хиазмальная симптоматика с выпадением полей зрения. При истончении и повреждении дна турецкого седла возможна назальная ликворея.

Диагностика. Как следует из вышеизложенного, специфической клинической симптоматики синдром «пустого» турецкого седла не имеет. В основе его диагностики лежит рентгенологическое и в особенности магнитно-резонансное исследование, которое проводится пациентам с упорной головной болью или клиническими симптомами поражения гипофиза.

При рентгеновском исследовании черепа часто наблюдается симметрично или баллоновидно увеличенное, реже — деформированное турецкое седло, определяется двойной контур дна и преселлярная пневматизация.

При магнитно-резонансной томографии головы в полости турецкого седла выявляется зона низкоинтенсивного сигнала, что свидетельствует о наличии там цереброспинальной жидкости (рис. 3.45). Гипофиз в форме серпа или полумесяца распластан по дну турецкого седла. Могут обнаруживаться признаки ликворной гипертензии. При офтальмологическом обследовании может выявляться битемпоральная гемианопсия, отек диска зрительного нерва.

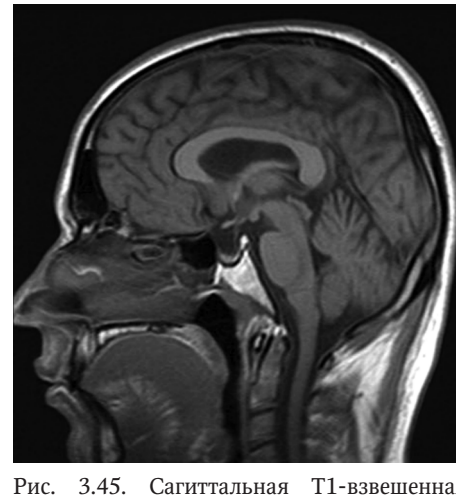


Рис. 3.45. Сагиттальная Т1-взвешенная магнитно-резонансная томограмма больного с синдромом «пустого» турецкого седла

Лечение. При отсутствии неврологических и эндокринных расстройств синдром «пустого» турецкого седла лечения не требует, пациенты нуждаются лишь в наблюдении.

Консервативное лечение эндокринных расстройств проводится по общим принципам (подавление гиперпродукции пролактина бромокриптином или каберголидом, заместительная терапия для полной компенсации вторичного гипокортицизма, гипотиреоза, гипогонадизма, дефицита СТГ и несахарного диабета).

При доказанной внутричерепной гипертензии необходима ее коррекция (мо-

чегонные препараты) и динамическое наблюдение невролога. В случае упорной ликвореи, прогрессирующего ухудшения зрения может потребоваться оперативное лечение.

Прогноз. При первичном синдроме «пустого» турецкого седла отдаленный прогноз, как правило, хороший, его носители в подавляющем большинстве случаев остаются практически здоровыми. Прогноз вторичного синдрома «пустого» турецкого седла определяется основным заболеванием.

Литература

Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : руководство. — М. : Медицина, 2002. — 752 с.

Дедов И. И., Вакс В. В., Марова Е. И. Диагностика и лечение приобретенной недостаточности гормона роста у взрослых. — М. : Медицина, 2001. — 51 с.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.

Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. — М. : Адамантъ, 2003. — 56 с.

Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ : руководство для практикующих врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. Н. Андреева [и др.]. — М. : Литера, 2006. — 1080 с.

Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Баранов В. Л., Потин В. В. Эндокринология в таблицах и схемах. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 656 с.

Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.

Шустов С. Б., Яковлев В. А., Баранов В. Л., Карлов В. А. Артериальные гипертензии. — СПб. : Специальная литература, 1997. — 320 с.

Шустов С. Б., Яковлев В. А., Халимов Ю. Ш. Хронобиологические аспекты эндокринологии / Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. — М. : Триада-Х, 2000. — С. 356—377.

Щербук Ю. А. Внутричерепная видеоэндоскопия в хирургии опухолей головного мозга // Актуальные проблемы видеоэндоскопической нейрохирургии. — СПб. : ВМедА, 2000. — 175 с.

Глава 4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. АНАТОМИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Краткие анатомо-физиологические сведения. Щитовидная железа (ЩЖ) состоит из двух долей, расположенных по обеим сторонам трахеи и связанных между собой перешейком. Масса железы составляет в среднем 15—20 г, у мужчин она несколько крупнее. Микроскопически ткань ЩЖ состоит преимущественно из сферических тиреоидных фолликулов, не имеющих выводящих протоков. Каждый фолликул представляет собой один слой кубовидных клеток (фолликулярных, А-клеток), окружающих полость, заполненную вязкой гомогенной массой — фолликулярным коллоидом. В состоянии повышенной функции фолликулярные клетки приобретают обычно цилиндрическую форму, а в условиях гипофункции — уплощаются, однако эти морфологические признаки не являются строго специфичными.

Апикальная поверхность тиреоцита снабжена микроворсинками. В межфолликулярной соединительной ткани ЩЖ содержатся парафолликулярные, или — С-клетки, которые вырабатывают пептидный гормон — кальцитонин. Кроме того, в тиреоидной ткани имеются В-клетки (клетки Гюртле — Ашкинази, оксифильные клетки), относящиеся к АПУД-системе.

Кровоснабжение ЩЖ осуществляется из двух артериальных стволов — преимущественно из передней группы ветвей наружной сонной артерии — верхней щитовидной (*a. thyroidea superior*), а также из нижней щитовидной артерии (*a. thyroidea inferior*), являющейся ветвью щито-шейного ствола (*tr. thyrocervicalis*) и отходящей от подключичной артерии (*a. subclavia*).

Симпатическая иннервация железы осуществляется от шейных узлов симпатических стволов (*nn. thyroidei*), участвующих в образовании сплетений вокруг сосудов, подходящих к железе; парасимпатическая — от шейной части блуждающих нервов (*nn. larynhei superiores — rr. externi, nn. laryngei recurrentes*).

Щитовидная железа как орган внутренней секреции имеет богато развернутую лимфатическую систему. Внутриорганная часть лимфатической системы представлена объемным сплетением лимфатических капилляров, внутриорганных лимфатических сосудов и небольших лакунообразных полостей. Лимфатические капилляры пронизывают все соединительно-тканные прослойки органа. Отводящие лимфатические сосуды, следуя по поверхности ЩЖ в различных направлениях, постепенно подходят к точкам выхода из органа, т. е. в экстраорганные лимфатические сосуды. Лимфатические сосуды ЩЖ покидают орган в том месте, где в него входят, или там, где из него выходят кровеносные сосуды.

Регионарными лимфатическими узлами ЩЖ являются группы узлов верхнего, нижнего и промежуточного фрагментов шеи. К верхнему относятся: верхние глубокие шейные, на уровне верхней щитовидной артерии, предгортанные (по ходу верхней щитовидной артерии), лимфатические узлы по ходу грудино-ключично-сосковой артерии. В пределах нижнего фрагмента шеи региональными лимфатическими узлами ЩЖ являются верхние глубокие шейные, лежащие на уровне начала нижней щитовидной артерии (основная группа), и околотрахеальные лимфатические узлы по ходу поперечной артерии шеи. Сюда же относится группа верхних передних средостенных узлов.

В пределах промежуточного фрагмента шеи регионарными лимфатическими узлами ЩЖ являются глубокие шейные узлы, расположенные на середине расстояния между корнями верхней и нижней щитовидных артерий. Глубокие шейные лимфатические узлы располагаются вдоль внутренней яремной вены на всем ее протяжении.

Биосинтез и секреция гормонов ЩЖ. Синтез гормонов ЩЖ происходит в то время, когда их предшественник еще встроен в молекулу основного белка фолликулярного коллоида-тиреоглобулина. Процесс синтеза разделяется на ряд этапов:

1. Йодинация (захват йодида). Для синтеза гормонов ЩЖ необходимо достаточное количество йода (ежедневная потребность йода взрослого человека для железы около 100—150 мкг). Йод, поступающий с пищей в виде йодида, из артериальной крови экстрагируется тиреоцитами против градиента концентрации и сразу окисляется до элементарного йода. Процесс транспорта йодида в фолликулярный эпителий энергозависим и осуществляется мембранной натрий-калий-аденозинтрифосфатазой (АТФазой).

2. Йодизация. Элементарный йод йодирует 3-е и 5-е положение аминокислоты тирозина, входящей в состав тиреоглобулина, с образованием 3-монойодтирозина и 3,5-дийодтирозина. Окисление йода и йодирование тирозина происходят в присутствии пероксидазы ЩЖ.

3. Конденсация. В фолликуле тиреоидного эпителия происходит объединение двух молекул тирозина с образованием различных йодсодержащих метаболитов, причем образуются гормоны ЩЖ: 3,5,3′,5′-тетрайодтирозин (левотироксин, L-T4) и 3,5,3′-трийодтиронин (лиотиронин, L-T3). Кроме того, образуются обратный (реверсивный) трийодтиронин (рТ3), 3,3-дийодтиронин, 3,5-дийодтиронин и другие неактивные либо низкоактивные йодсодержащие метаболиты.

4. Депонирование и инкреция. Щитовидная железа — одна из немногих желез внутренней секреции, депонирующая в значительном количестве гормоны. Процесс секреции тиреоидных гормонов обусловлен эндоцитозом фолликулярного коллоида, содержащего тиреоглобулин — йодсодержащий гликопротеин с молекулярной массой около 660 кДа, который образуется в тиреоцитах и находится в виде коллоида внутри фолликула. В тиреоцитах происходит слияние коллоидных капелек с лизосомами в фагосомы, в которых осуществляется гидролитическое расщепление тиреоглобулина, а свободные T_4 и T_3 выходят в кровяное русло. При недостатке йода или при повышенной потребности в гормонах ЩЖ увеличивается синтез активного T_3 за счет дейодирования T_4. В крови T_3 и T_4 переносятся к тканям-мишеням в связанном с белками плазмы крови состоянии: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), преальбумином (ТСПА) и альбумином (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Количественные показатели, характеризующие секрецию и метаболизм гормонов ЩЖ

Показатель	Тироксин (T_4)	Трийодтиронин (T_3)
Дневная секреция	90 мкг	9 мкг
Дневной оборот	90 мкг	35 мкг
Дневная T_4—T_3 конверсия	—	26 мкг
Часть, связанная с белками плазмы крови:		
с ТСГ	60 %	90 %
с ТСПА	30 %	10 %
с ТСА	10 %	—
Часть, не связанная с белками плазмы крови (свободная)	0,03 % (9—25 пмоль/л)	0,3 % (4—8 пмоль/л)
Период биологического полураспада	190 ч	19 ч
Относительное биологическое действие	1	10

Секреция ЩЖ обеспечивает лишь 20 % внетиреоидного пула T_3, а остальная часть этого гормона образуется путем периферической конверсии T_4 под влиянием ферментов — дейодиназ, происходящей в печени и почках. Так как биологическая активность гормонов ЩЖ определяется трийодтиронином, T_4 считается прогормоном, а T_3 — истинным гормоном ЩЖ.

В клетках-мишенях тиреоидные гормоны связываются со специфическими рецепторами на клеточной мембране, сродство которых к T_3 выше, чем к T_4, в 10 раз, и образуют гормон-рецепторные комплексы, проникающие внутрь клетки, которые взаимодействуют с ядерной ДНК и изменяют скорость транскрипции мРНК, влияя тем самым на синтез специфических белков.

Метаболизм тиреоидных гормонов осуществляется путем дейодирования, а также ферментативной трансформации: дезаминирования, образования соединений с серной и глюкуроновой кислотой и т. д. с последующим выведением через почки и ЖКТ. Тиреоидные гормоны имеют огромное физиологическое значение и влияют на все виды обмена веществ (табл. 4.2).

Тироксин и трийодтиронин определяют морфологическое и функциональное развитие мозга и организма в целом в периоды внутриутробного развития и новорожденности. В более зрелом возрасте тиреоидные гормоны способствуют повышению активности метаболических процессов и оказывают калоригенный эффект, в физиологических концентрациях они обладают выраженным анаболическим действием, стимулируют липогенез и окисление жирных кислот, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз. Гормоны ЩЖ также оказывают положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, повышают минутный объем кровообращения и расширяют артериолы кожи, усиливают как резорбцию, так и синтез костной ткани, влияют на обмен гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани.

Функция ЩЖ регулируется общими для всех эндокринных органов механизмами: супратиреоидным и местным интратиреоидным (рис. 4.1). Медиатором супратиреоидной регуляции является тиреотропный гормон (ТТГ) — гликопро-

Таблица 4.2

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов

Ткани-мишени	Эффект	Механизм
Сердце	Хронотропный	↑ Количества и аффинности бета-адренорецепторов
	Инотропный	↑ Чувствительности к КА
Жировая ткань	Катаболический	↑ Липолиза
Мышечная ткань	Катаболический	↑ Катаболизма белков
Скелет	Развитие	Способствует нормальному росту и развитию костей скелета
Нервная система	Развитие	Способствует нормальному развитию мозга
Кишечник	Метаболический	↑ Степени абсорбции глюкозы
Жировой обмен	Метаболический	↑ Образование рецепторов липопротеидов низкой плотности
Другие	Калоригенный	↑ Стимулирует потребление кислорода метаболически активными тканями (кроме головного мозга, яичек, матки, лимфоузлов, селезенки, передней доли гипофиза) и ↑ метаболические процессы

теид, секретируемый тиреотрофными клетками аденогипофиза, вызывающий гипертрофию и гиперплазию тиреоидного эпителия и активирующий все этапы синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Действия ТТГ обусловлено связыванием этого гормона со специфическими рецепторами на поверхности клеток фолликулярного эпителия с последующей активацией фермента плазматической мембраны — аденилатциклазы.

Ведущим фактором, стимулирующим синтез и секрецию ТТГ тиреотрофами гипофиза, является тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) — трипептид гипоталамического происхождения, который синтезируется в вентромедиальном отделе гипоталамуса, поступает в гипофиз по системе воротного кровоснабжения и связывается со специфическими рецепторами на мембране тиреотрофов. Кроме ТРГ возможными стимуляторами секреции ТТГ являются адреномиметики и простагландины.

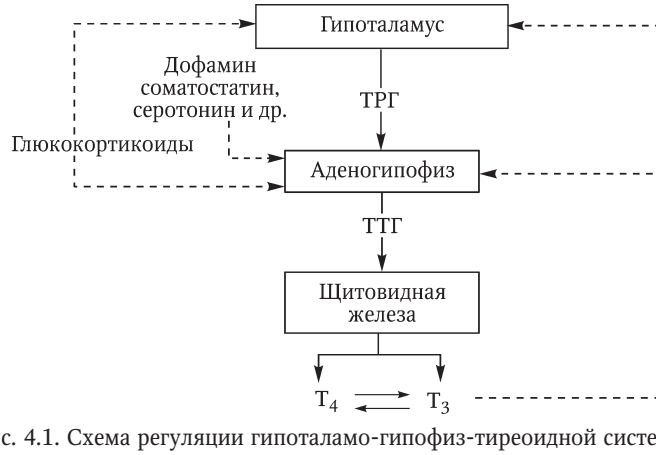


Рис. 4.1. Схема регуляции гипоталамо-гипофиз-тиреоидной системы.

Обозначения: ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; «→» — стимулирующее влияние; «- - - →» — ингибирующее влияние

Регуляция секреции ТТГ (непосредственно и через изменение секреции ТРГ) осуществляется тиреоидными гормонами по механизму отрицательной обратной связи. Прямое влияние тиреоидных гормонов на гипоталамическую секрецию ТРГ в настоящее время не доказано, но известно, что T_3 и T_4 могут уменьшать число специфических рецепторов ТРГ на мембране тиреотрофов. Ингибирующим влиянием на ТТГ-активность гипофиза помимо тиреоидных гормонов обладают дофамин, соматостатин, холецистокинин, гастрин, серотонин, глюкокортикоиды, а также фактор некроза опухоли и некоторые интерлейкины.

Интратиреоидная регуляция функции ЩЖ определяется содержанием органического йода в тиреоците, изменение внутриклеточной концентрации которого вызывает реципрокные сдвиги в активности механизма транспорта йодида в ЩЖ, влияя на рост тиреоидной ткани и ее метаболизм. Эти изменения наблюдаются в отсутствие стимуляции ТТГ и поэтому являются ауторегуляторными (эффект Вольфа — Чайкова). Введение больших доз йода может привести к блокаде органического связывания и снижению продукции тиреоидных гормонов. Этот эффект имеет транзиторный характер, затем наблюдается его «ускользание», и продукция тиреоидных гормонов возвращается к исходной (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989).

Парафолликулярные клетки (С-клетки) ЩЖ вырабатывают кальцитонин, представляющий собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Органами-мишенями для кальцитонина являются костная ткань (остеокласты) и почки (клетки восходящей части петли Генле и дистальных канальцев). Под влиянием кальцитонина тормозится активность остеокластов в кости, что сопровождается уменьшением резорбции костей и снижением содержания кальция и фосфора в крови. Кроме того, кальцитонин повышает экскрецию почками кальция, фосфатов, хлоридов. Для рецепторов кальцитонина характерен принцип «снижающей регуляции», способствующий быстрому «ускользанию» тканей-мишеней из-под действия этого гормона. Механизм клеточного действия кальцитонина связан с активацией системы аденилатциклаза-цАМФ. Основным регуляторным фактором секреции кальцитонина является повышенный уровень кальция в крови.

Методы диагностики заболеваний щитовидной железы. Диагностика тиреоидной патологии основывается на выявлении у больного клинических, лабораторных и инструментальных признаков синдрома тиреотоксикоза или гипотиреоза, а также структурно-морфологических изменений в ЩЖ, что в совокупности позволяет правильно установить диагноз.

Опрос больного — необходимый, доступный и весьма информативный способ выявления тиреоидной патологии. При уточнении жалоб больного с подозрением на патологию ЩЖ необходимо получить ответы на следующие вопросы:

- Беспокоит ли вас чувство давления или дискомфорта в области шеи?
- Вам чаще бывает холодно или жарко?
- Бывают ли у вас сердцебиения и перебои в работе сердца?
- Изменился ли ваш вес в последнее время?
- Отекает ли у вас лицо?
- Часто ли вы ощущаете чувство зябкости?
- Отмечаете ли вы усиленное выпадение волос с головы?
- Не стала ли в последнее время более сухой кожа?
- Беспокоит ли вас повышенная потливость?

• Стали ли вы более эмоциональны (раздражительны, плаксивы) в последнее время?

• Ухудшилась ли у вас память?

При *сборе анамнеза* необходимо выяснить у больного, проживал ли он в регионах с выраженным йоддефицитом или с неблагоприятной экологической обстановкой, страдают ли близкие родственники пациента патологией щитовидной железы, курит больной или нет.

Физикальное обследование пациента с нарушением тиреоидной функции в большинстве случаев позволяет определить наличие или отсутствие зоба, а также выявить в ЩЖ узловые образования. Кроме того, осмотр больного эндокринологом помогает установить правильный диагноз при манифестных формах тиреотоксикоза или гипотиреоза. При физикальном обследовании пациента необходимо обращать внимание на состояние кожных покровов, волос и ногтей. Так, влажная и теплая кожа характерна для тиреотоксикоза, а сухие, холодные кожные покровы в сочетании с выпадением волос и бровей, отечным и гипомимичным лицом — для гипотиреоза. Отслоение ногтевой пластинки от ногтевого ложа (онихолизис), утолщение концевых фаланг пальцев рук в виде барабанных палочек являются важными экстратиреоидными признаками диффузного токсического зоба.

Ключевое значение в диагностике тиреоидной патологии имеет *пальпация ЩЖ*, которая позволяет определить ее размеры, поверхность, консистенцию, однородность, подвижность и болезненность. Проведение пальпации ЩЖ затрудняют такие факторы, как ожирение, «короткая» шея, выраженная мускулатура шеи у мужчин. Пальпацию осуществляют при слегка наклоненной вперед голове больного, что расслабляет мышцы шеи и делает железу более доступной для исследования.

Существует несколько способов пальпации ЩЖ. При первом способе врач находится сзади больного, который стоит или сидит на стуле. Большие пальцы рук врач располагает на задней поверхности шеи больного, а остальные — на области проекции щитовидной железы, затем просит больного сделать глоток, во время которого пальцы врача скользят по поверхности железы, перемещающейся вместе с трахеей вниз или вверх.

При втором способе пальпации врач, стоя спереди от больного, заводит немного согнутые II—V пальцы обеих рук за задние края грудино-ключично-сосцевидных мышц, а большие пальцы располагает в области щитовидных хрящей (зоны проекции щитовидной железы). При этом пальпацию осуществляют также во время глотка больного, скользя большими пальцами по передней поверхности железы, которая перемещается при глотании.

Наконец, при третьем способе врач располагается справа и немного спереди от больного. Левой рукой врач фиксирует шею больного, обхватив ее сзади. Пальпация производится пальцами правой руки, при этом исследование правой доли осуществляется большим пальцем, а пальпация левой доли — сложенными вместе остальными пальцами.

Для более точной оценки размеров и структуры тиреоидной ткани врач может последовательно использовать несколько методов пальпации ЩЖ.

Важнейшим параметром, характеризующим ЩЖ, являются ее размеры. Увеличение размеров ЩЖ называется зобом. В настоящее время в нашей стране используется две классификации степени зоба. Первая классификация для харак-

теристики размеров железы при эндемическом зобе была предложена О. В. Николаевым в 1955 г. В дальнейшем ее стали применять для характеристики размеров ЩЖ и при других тиреоидных заболеваниях (табл. 4.3). Основным недостатком данной классификации является отсутствие четких критериев нормы, так как щитовидная железа, которая отчетливо пальпируется, расценивается как увеличенная (зоб), что нельзя считать правильным. С другой стороны, критерии данной классификации достаточно субъективны и одни и те же признаки могут неодинаково расцениваться разными врачами.

Другой распространенной классификацией зоба (табл. 4.4) является классификация, рекомендованная ВОЗ в 1962 г. (дополненная и пересмотренная в 2001 г.), согласно которой нормальными размеры щитовидной железы считаются в том случае, когда размер каждой из ее долей не превышает величины дистальной фаланги большого пальца руки.

Вместе с тем чувствительность и специфичность метода пальпации для оценки размеров ЩЖ довольно низкие, в связи с чем для точного определения величины зоба рекомендуется использовать УЗИ.

Как указывалось выше, кроме размеров при пальпации ЩЖ определяются такие характеристики тиреоидной ткани, как плотность, однородность, болезненность и подвижность. Мягкая и эластичная железа наблюдается при диффузном токсическом или эутиреоидном зобе, а уплотнение железы, особенно в сочетании с неоднородностью строения, характерно для тиреоидитов (аутоиммунного, послеродового, подострого). Наиболее плотная («деревянистая») ЩЖ отмечается при тиреоидите Риделя. Отчетливая неоднородность (локальная или диффузная) ЩЖ является характерным признаком узлового зоба. Болезненность ЩЖ является специфичным симптомом подострого тиреоидита или гораздо реже встречающегося острого тиреоидита. Обычно железа хорошо подвижна и заметно смещается при глотании вверх. При тиреоидите Риделя и некоторых формах рака ЩЖ подвижность ее нарушается.

Таблица 4.3

Классификация эндемического зоба (Николаев О. В., 1955)

Степень зоба	Признак
0	ЩЖ не пальпируется
I	Увеличенная железа хорошо пальпируется, особенно ее перешеек
II	Увеличение ЩЖ четко определяется не только при пальпации, но и хорошо заметно при глотании
III	Увеличение ЩЖ с формированием «толстой шеи»
IV	Форма шеи резко изменена, зоб ясно виден
V	Зоб достигает очень больших размеров

Таблица 4.4

Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень зоба	Признак
0	Зоба нет
I	Размеры доли превышают величину дистальной фаланги большого пальца руки или имеется узел в ЩЖ без ее увеличения
II	Зоб пальпируется и определяется визуально

При манифестных формах нарушения функции ЩЖ со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается учащенная частота пульса при тиреотоксикозе, тогда как при выраженном гипотиреозе, напротив — брадикардия. Признаки расширения размеров сердца при перкуссии могут иметь место как у лиц с тяжелым тиреотоксикозом вследствие развития тиреотоксической миокардиодистрофии и дилатации камер сердца, так и при гипотиреозе, вследствие скопления жидкости в полости перикарда. Аускультативно у больных диффузным токсическим зобом отмечается усиление громкости тонов сердца, тогда как при гипотиреозе тоны сердца, как правило, приглушены. Кроме того, у лиц с тиреотоксикозом часто выявляется систолический шум во всех точках аускультации сердца, а также над ЩЖ, связанный с резким увеличением скорости кровотока.

Лабораторные методы. Для диагностики заболеваний ЩЖ используются три группы лабораторных методов исследования: 1) методы, позволяющие оценить функциональное состояние гипофиз-тиреоидной системы; 2) методы, направленные на выявление аутоиммунных процессов в щитовидной железе; 3) методы, оценивающие структурно-морфологические особенности щитовидной железы.

В настоящее время основным методом оценки функционального состояния гипофиз-тиреоидной системы является прямое определение содержания тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Внедрение более 40 лет назад в широкую клиническую практику методов радиоиммунологического анализа (РИА) для определения сывороточных концентраций тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) стало существенной вехой в тиреоидологии. До конца 80-х годов прошлого столетия методы РИА (так называемые системы I поколения) давали возможность определять только общие фракции (сумму связанных с транспортными белками и свободных фракций) тиреоидных гормонов, а также не позволяли исследовать низкие ($< 0{,}4$ мМЕ/л) концентрации ТТГ в крови.

Позднее были разработаны варианты РИА, основанные на иммунометрическом принципе с применением твердофазных носителей и моноклональных антител, которые были лишены указанных недостатков и позволяли с более высокой точностью определять свободные (не связанные с белками) фракции T_3 и T_4. Это привело к существенному улучшению диагностики нарушений тиреоидной функции, так как именно свободные формы тиреоидных гормонов обеспечивают весь спектр их биологической активности. Кроме того, использование неизотопных вариантов метки (флюоресцентной и хемилюминесцентной) в системах II поколения позволило снизить порог чувствительности методов определения ТТГ до 0,1 МЕ/л.

Дальнейшее развитие методов гормонального анализа связано с разработкой систем III поколения для использования в автоматических хемилюминесцентных анализаторах с чувствительностью 0,01 МЕ/л и выше. Так, аналитическая чувствительность некоторых современных анализаторов для ТТГ достигает 0,002 МЕ/л, а функциональная чувствительность, определяемая как минимальная концентрация ТТГ, измеряемая с коэффициентом вариации менее 20 %, составляет 0,01 МЕ/л. Основные параметры для оценки тиреоидного статуса в современном приборе иммуннохемилюминесцентного анализа IMMULITE DPC (США) представлены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Нормальные значения и некоторые характеристики методов оценки функционального состояния гипофиз-тиреоидной системы, используемых в анализаторе Immulite DPC

Метод	Рабочий диапазон	Чувствительность	Диапазон нормальных значений
ТТГ (III генерации), МЕ/л	До 75	0,002	0,4—4,0
ТТГ быстрый, МЕ/л	До 75	0,01	0,4—4,0
Свободный T_4, пмоль/л	2,75—77,22	0,43	10,3—24,1
Общий T_4, нмоль/л	12,9—308,9	5,2	58,0—161,0
Свободный T_3, пмоль/л	1,5—60,0	1,5	3,2—7,2
Общий T_3, нмоль/л	0,61—9,22	0,54	1,3—2,7
Антитела к ТПО, МЕ/мл	До 2000	7,0	0—35
ТСГ, нмоль/л	65—1480	20,0	240—721
Тиреоглобулин, нг/мл	До 300	0,2	0—55
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	До 3000	20,0	0—40

Современные методы гормональной диагностики позволяют с высокой точностью оценивать функциональное состояние гипофиз-тиреоидной системы и вполне обходиться без использования для этих целей таких методов, как оценка йодпоглотительной функции, а также проведения пробы с тиреолиберином и пробы с подавлением трийодтиронином.

Тиреотропный гормон сыворотки крови. Как было указано выше, секреция тиреоидных гормонов регулируется механизмами обратной связи в системе гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа. При этом между концентрациями свободного T_4 и ТТГ в крови существует обратная логарифмическая зависимость. Так, повышение уровня свободного T_4 в 2 раза приводит к снижению концентрации ТТГ в 100 раз. В связи с чрезвычайно высокой чувствительностью метод определения уровня ТТГ в крови в настоящее время считается наиболее точным для оценки функционального состояния щитовидной железы и может использоваться как для диагностики, так и для оценки эффективности лечения тиреоидных заболеваний. Оценка уровня ТТГ в крови высокочувствительными методами позволяет в большинстве случаев дифференцировать начальные стадии гипер- и гипофункции щитовидной железы и практически отказаться от использования для этих целей пробы с тиролиберином. Весьма важным является возможность использования определения уровня ТТГ в крови для оценки эффективности супрессивной терапии левотироксином при узловом зобе и дифференцированных формах рака щитовидной железы. Клиническая оценка различных уровней ТТГ в крови представлена в табл. 4.6.

Таблица 4.6

Клиническая оценка содержания в крови ТТГ в норме и при патологии

Клиническая оценка	ТТГ (мМЕ/л)
Вероятный гипертиреоз	< 0,10
Подозрение на гипертиреоз	0,10—0,30
Эутиреоз	0,30—5,0
Подозрение на гипотиреоз	5,0—7,0
Вероятный гипотиреоз	> 7,0

Таблица 4.7

Особенности секреции ТТГ при различных заболеваниях и состояниях

Состояния и заболевания	Уровень ТТГ (мЕД/л)	Тиреоидный статус	T_4 св.
ТТГ понижен			
Тиреотоксикоз	< 0,1	+	+
Автономные узлы ЩЖ	0,2—0,5	N, +	N
Медикаментозный тиреотоксикоз	0,1—0,5	N, +	N, +
Тиреоидиты	0,1—0,5	N, +	N, +
Первый триместр беременности	0,2—0,5	N,+	N, +
Рвота беременных	0,2—0,5	N,+	+, N
Пузырный занос	0,1—0,4	+	+
Острый психоз или депрессии (редко)	0,4—10	N	N, +
Пожилой возраст (в некоторых случаях)	0,2—0,5	N	N
Прием глюкокортикоидов (непостоянно)	0,1—0,5	N	N
Врожденный дефицит ТТГ	0	–	–
ТТГ повышен			
Первичный гипотиреоз	6—500	–	–
Тиреотропинома	3—15	+	+
Выздоровление после тяжелых заболеваний	5—30	N	N, –
Йоддефицитные заболевания	6—150	N, –	–
Резистентность к тиреоидным гормонам	1—15	+	+
Психические заболевания	0,4—10	N	N
Хроническая надпочечниковая недостаточность	5—30	N	N

Обозначения: N — норма; «+» — повышен; «–» — понижен.

У больных диффузным токсическим зобом секреция ТТГ подавлена. Напротив, у лиц с первичным гипотиреозом, на долю которого приходится большинство случаев функциональной недостаточности щитовидной железы, уровень ТТГ значительно увеличивается (иногда в десятки раз). При более редко встречающемся вторичном гипотиреозе содержание ТТГ в сыворотке крови снижено или находится на нижней границе нормы. Уровень ТТГ в крови может изменяться при некоторых нетиреоидных заболеваниях, приеме ряда медикаментов, при патологии гипоталамо-гипофизарной области (табл. 4.7).

В связи с некоторой «инертностью» уровня ТТГ в крови у больных токсическим зобом (нормализация данного гормона наблюдается лишь через 6—8 нед. после нормализации уровня T_3, T_4) при проведении тиреостатической терапии данный показатель не следует использовать для оценки достижения пациентами эутиреоидного состояния. Кроме того, определение уровня ТТГ проводится не ранее чем через 1,5—2 мес. у больных гипотиреозом после назначения им расчетной дозы левотироксина с заместительной целью.

Общий тироксин (T_4) сыворотки крови. Снижение содержания T_4 характерно для больных гипотиреозом, тогда как увеличение этого показателя наблюдается у лиц с тиреотоксикозом. Основным диагностическим ограничением при использовании данного показателя является зависимость его уровня от уровня связывающих белков (табл. 4.8). Так, концентрация общего T_4 в крови может быть повышена при увеличении связывающей способности сыворотки крови вследствие генетически детерминированного увеличения содержания в крови

Таблица 4.8

Факторы, влияющие на связывание тироксина

Повышающие связывание	Понижающие связывание
Беременность	Возраст > 60 лет
Неонатальный период	Гиперандрогения
Эстрогены и гиперэстрогенные состояния	Терпапия большими дозами глюкокортикоидов
Тамоксифен	Акромегалия
Оральные контрацептивы	Нефротический синдром
Острый и хронический гепатит	Системные заболевания соединительной ткани
Генетические факторы	Генетические факторы
ВИЧ-инфекция	Печеночная недостаточность

тироксинсвязывающих белков (ТСБ), а также у женщин при беременности или приеме препаратов, содержащих эстрогены. Кроме того, данный показатель может увеличиваться при приеме некоторых медикаментов (амиодарон, пропранолол, йодсодержащие препараты и др.).

Вместе с тем уровень общего T_4 может быть снижен за счет уменьшения связывающей способности ТСБ, что наблюдается при хронических заболеваниях печени, нефротическом синдроме, генетически детерминированном снижении синтеза ТСГ. Йодная недостаточность, терапия трийодтиронином, фенитоином, андрогенами также снижают связывающую способность ТСБ. В старческом возрасте у 20 % людей с эутиреоидным состоянием концентрация в крови тироксинсвязывающих белков оказывается сниженной, что сопровождается уменьшением общей фракции T_4.

В редких случаях при тиреотоксикозе (чаще у пожилых мужчин с диффузно-узловым токсическим зобом) содержание общего T_4 не изменяется, а уровень общего T_3 повышен, что получило название трийодтиронинового тиреотоксикоза. Во всех случаях подозрения на нарушение тироксинсвязывающей способности сыворотки крови необходимо определение свободных фракций тиреоидных гормонов, а при отсутствии такой возможности — определение, кроме общего T_4, и уровня ТСГ.

Общий трийодтиронин (T_3) сыворотки крови. В большинстве клинических случаев уровень общего T_3 тесно связан с содержанием в крови общего T_4, поэтому содержание T_3 в сыворотке крови также увеличивается у больных тиреотоксикозом и, напротив, снижается при гипотиреозе. Определение общего T_3 играет бóльшую роль в оценке функционального состояния ЩЖ, чем исследование уровня общего T_4. При отсутствии изменений в содержании ТСГ и нормальном содержании общего T_3 диагноз тиреотоксикоза практически исключается.

Однако следует помнить, что у пожилых людей, преимущественно мужчин, а также у больных, страдающих тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями, нередко наблюдается так называемый «синдром низкого T_3» — снижение уровня трийодтиронина сыворотки крови при нормальном содержании T_4. «Синдром низкого T_3» у данного контингента лиц не является признаком гипотиреоза и большинством специалистов рассматривается как проявление адаптации.

Во время беременности уровень общего T_3 повышается. Отмечается также незначительное повышение его содержания при приеме эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов. При миеломной болезни и тяжелых заболевани-

ях печени также наблюдается повышение содержания общего T_3 в крови без каких-либо клинических признаков тиреотоксикоза.

Свободные фракции тироксина (T_4 *св.*) *и трийодтиронина* (T_3 *св.*) *сыворотки крови.* В нормальных условиях более 99,95 % присутствующего в крови T_4 и 99,7 % T_3 связаны с белками плазмы. Не связанная с белками часть тиреоидных гормонов получила название «свободных» фракций T_4 и T_3, которые являются метаболически и биологически активными, включая обеспечение механизма обратной связи регуляции системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа. Свободный T_4 вместе с ТТГ являются наиболее значимыми маркерами гипер- и гипофункции щитовидной железы. В случае тиреотоксикоза уровень свободного T_4 повышается, а при гипотиреозе, напротив, снижается. Независимость уровней свободных T_4 и T_3 от содержания в крови белков, связывающих тиреоидные гормоны, делает исследование данных показателей незаменимым при беременности у женщин, при приеме пероральных контрацептивов у лиц, получающих с лечебной целью андрогены и эстрогены, а также в других случаях, когда изменяется концентрация в крови ТСБ.

При лабораторной оценке функции щитовидной железы необходимо учитывать возможное влияние различных лекарственных препаратов на содержание в крови T_3, T_4 и ТТГ (табл. 4.9).

Транспортные белки сыворотки крови. Основным связывающим белком крови, имеющим высокое сродство к тиреоидным гормонам, является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), который связывает до 75 % T_4 и 85 % T_3 и имеет сродство к T_4 в пять раз выше, чем к T_3. Другими транспортными белками крови являются тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА), который связывает около 15 % T_4 и 5 % — T_3, а также тироксинсвязывающий альбумин (ТСА), в равной степени (примерно по 10 %) связывающий T_4 и T_3. В настоящее время из-за возможности определения в крови свободных фракций тиреоидных гормонов данные тесты используются редко. В таких случаях обычно ограничиваются определением содержания в крови ТСГ, в связи с тем что другие транспортные белки имеют меньшую диагностическую значимость, обусловленную их низкой концентрацией в крови.

Тиреоглобулин (*ТГ*) *сыворотки крови.* ТГ является матрицей для синтеза тиреоидных гормонов и представляет собой гликопротеид, состоящий из двух идентичных субъединиц с молекулярным весом по 330 кДа. Синтезируется ти-

Таблица 4.9

Влияние некоторых лекарственных средств на функцию щитовидной железы

Препарат	Уровень гормонов в сыворотке крови				
	T_4	T_4 св.	T_3	T_3 св.	ТТГ
Дофамин	–	–	–	н/уст.	–
Амфетамины	+	+	+	+	+
Глюкокортикоиды	–	–	–	–	н
Препараты лития	–	–	–	–	+
Йодиды	+	+	+	+	–
Амиодарон	+	+	+	+	+
Тамоксифен	+	н	+	н	н

Обозначения: «–» — снижение уровня гормонов; «+» — повышение уровня гормонов; «н» — отсутствие действия; «н/уст.» — действие не установлено.

реоцитами и транспортируется в коллоид. В области апикальной мембраны тиреоцита происходит йодирование ТГ, который в норме, в небольших количествах высвобождается из ЩЖ в периферическую кровь. Диагностическая значимость определения ТГ при заболеваниях ЩЖ до сих пор окончательно не установлена. Уровень ТГ коррелирует с объемом тиреоидной ткани, а также со степенью деструкции ЩЖ. Данный показатель повышается у больных с различными формами тиреотоксикозов и тиреоидитов, в меньшей степени его уровень повышается при эутиреоидном зобе. Основное клиническое значение данного показателя определяется тем, что ТГ как маркер функционирующей тиреоидной ткани используется при динамическом наблюдении за больными, перенесшими тотальную тиреоидэктомию по поводу дифференцированных форм рака ЩЖ с последующей аблацией остатка тиреоидной ткани с помощью радиоактивного йода. Повышение уровня ТГ у таких пациентов свидетельствует о рецидиве злокачественной опухоли. Чувствительность пробы повышает отмена тиреоидных гормонов, принимаемых больным с заместительной целью за 6 нед. до проведения этого теста.

Кроме того, определение уровня ТГ в крови помогает диагностировать искусственный (медикаментозный) тиреотоксикоз, так как на фоне приема высоких доз тиреоидных гормонов этот показатель снижается.

Диагностика аутоиммунных и опухолевых заболеваний щитовидной железы. Для диагностики аутоиммунных процессов в ЩЖ в настоящее время широко используется исследование в крови аутоантител к таким компонентам тиреоидной ткани, как тиреопероксидаза и тиреоглобулин. Клиническая значимость данных методов главным образом связана с выявлением такого распространенного заболевания, как аутоиммунный тиреоидит. Основным методом дооперационной морфологической диагностики узловых образований ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы.

Определение антитиреоидных антител является важным методом диагностики аутоиммунного тиреоидита, хотя их уровень может повышаться и у лиц с другими формами аутоиммунной патологии щитовидной железы (диффузным токсическим зобом, подострым тиреоидитом). Несмотря на многообразие методов определения, в настоящее время рекомендуется использовать высокоспецифичные лигандные (радиоиммунологический, иммунорецепторный и иммунохемилюминесцентный) методы определения аутоантител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и к рецепторам ТТГ (АТ-ТТГ).

АТ-ТГ выявляются у 70—80 % пациентов с АИТ, у 30—49 % пациентов с ДТЗ и у 10—15 % пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ, тогда как повышенный уровень АТ-ТПО отмечается у 90—95 % больных АИТ, у 80 % больных с ДТЗ и у 15—20 % больных с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Основным показанием для определения АТ-ТГ и АТ-ТПО в крови является подозрение на наличие у больного аутоиммунного тиреоидита, основанное на семейном анамнезе, выявлении зоба или гипотиреоза, признаков аутоиммунного поражения других органов и систем. Определение АТ-ТПО во время беременности помогает выявить женщин с повышенным риском развития послеродового тиреоидита (выявляется примерно у 5—10 % рожениц), так как носительницы АТ-ТПО имеют высокий риск развития этого заболевания, достигающий 50 %.

Кроме того, рекомендуется определять уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ в крови у пациентов перед назначением им амиодарона, препаратов интерферона и лития с целью прогнозирования развития дисфункции щитовидной железы. Согласно мнению большинства исследователей, АТ-ТПО являются более чувствительным по сравнению с АТ-ТГ маркером аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Следует помнить о том, что отсутствие повышенного уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО не исключает диагноз аутоиммунного тиреоидита, так как в редких случаях у пациентов с этим заболеванием, чаще в возрасте до 20 лет, циркулирующие антитела к щитовидной железе могут не выявляться. С другой стороны, наличие антител к ткани ЩЖ не всегда указывает на аутоиммунный процесс в щитовидной железе. Так, АТ-ТГ и АТ-ТПО могут выявляться у части здоровых людей (у 26 % женщин и у 9 % мужчин), а также у пациентов с тиреоидными заболеваниями неаутоиммунного генеза (например, при узловом и диффузном эутиреоидном зобе).

Наличие аутоантител к рецепторам ТТГ в крови характерно для диффузного токсического зоба. Повторное определение антител к рецепторам ТТГ в динамике на фоне проведения антитиреоидной терапии может быть важным прогностическим признаком рецидива заболевания после отмены тионамидов. В связи с тем что антитела к рецепторам ТТГ больной матери могут проникать через плацентарный барьер и быть причиной транзиторного гипертиреоза или гипотиреоза у новорожденного, возможность определения АТ-ТТГ у матери и ребенка в динамике помогает диагностике неонатального гипотиреоза и тиреотоксикоза. Данный тест может оказаться полезным при проведении дифференциального диагноза диффузного токсического зоба (уровень АТ-ТТГ будет повышен) от функциональной автономии щитовидной железы или деструктивного тиреотоксикоза (содержание АТ-ТТГ не увеличивается).

Наиболее важным методом оценки морфологических особенностей узловых образований ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы. Основным показанием к выполнению ТАБ ЩЖ является любое узловое образование ЩЖ, размер которого превышает 1 см (при подозрении на злокачественный характер узлового образования пункция может проводиться и при меньших размерах). В более редких случаях ТАБ проводят для уточнения характера патологических изменений в ЩЖ при ее диффузной гиперплазии. Точность при использовании метода ТАБ с целью проведения дифференциальной диагностики узловых образований в среднем составляет 95 %, чувствительность — 83 %, а специфичность — 92 % (Gharib H., Goellner J. R., 1995; Belfiore A., La Rosa G. L., 2001).

Аспирационная биопсия щитовидной железы проводится тонкой иглой (21—25G). В настоящее время значительно чаще это исследование выполняется под контролем УЗИ, неоспоримым преимуществом которого является гарантированная возможность взятия материала точно из необходимого участка ЩЖ. Проведение ТАБ ЩЖ возможно и «вслепую» после предварительного ультразвукового исследования, однако в таком случае эффективность морфологической диагностики узлов ЩЖ снижается на 15—20 %. Взятие материала осуществляется обычно из двух-трех различных участков узлового образования. Биопсия проводится при горизонтальном положении пациента с несколько запрокинутой назад головой (под плечи пациента подкладывается небольшой валик). Большинство исследователей выполняют ТАБ без анестезии. Перед пунктированием кожу

пациента обрабатывают 70 %-ным спиртом, просят пациента сделать глотательное движение и задержать глотание. Врач фиксирует узел и вводит в него под контролем УЗИ иглу с присоединенным к ней шприцем, поршень которого находится в крайнем нижнем положении. Аспирацию содержимого узла осуществляют с помощью нескольких всасывающих движений поршнем. После появления в шприце или «колпачке» в нижней части иглы небольшого количества крови шприц отсоединяют от иглы, а затем удаляют саму иглу.

При отсутствии аспирата, не вынимая полностью иглы, осуществляют ее повторное введение в узел, меняя направление. При ТАБ узла с кистой сначала удаляется кистозное содержимое, а затем осуществляется пункция оставшейся плотной (солидной) части узла. После получения аспирата и извлечения иглы в шприц набирают воздух и, повторно присоединив иглу, надавливая на поршень шприца, реаспирируют ее содержимое на предметные стекла и готовят мазки. После высушивания препараты окрашивают гематологическими или другими красителями. Полученную при пункции кистозно-измененного узла жидкость центрифугируют в течении 15 мин со скоростью 1500—2000 об/мин, затем проводят цитологическое исследование осадка.

В руках опытного врача ТАБ ЩЖ является безопасной процедурой. Из возможных осложнений биопсии указывают на образование гематомы в месте пункции и, довольно редко, повреждение крупных сосудов (сонной артерии, яремной вены) и трахеи. Для предотвращения образования гематомы пациенту после ТАБ рекомендуется прижатие ватного шарика или марлевого тампона к месту пункции на 10—15 мин.

Повреждение крупных кровеносных сосудов в основном наблюдается при проведении ТАБ «вслепую», проявляется интенсивным поступлением крови в шприц при насасывании и требует извлечения иглы с плотным прижатием места пункции на несколько минут. Прокол трахеи более часто встречается при проведении ТАБ мелких узлов, расположенных в области перешейка. В момент прокола у пациента появляется сильный кашель, который исчезает практически сразу после извлечения иглы. Специальных мероприятий после этого не требуется.

В настоящее время принято разделять результаты ТАБ ЩЖ на следующие категории: 1) доброкачественные изменения (отрицательные); 2) злокачественные изменения (положительные); 3) подозрительные на злокачественные изменения (сомнительные); 4) неинформативные (при недостаточном количестве клеточного материала в аспирате).

Доброкачественные изменения при ТАБ узлов ЩЖ определяются в среднем в 70 % случаев (53—90 %) и включают следующие морфологические варианты: коллоидные узлы, хронический лимфоматозный, подострый и другие формы тиреоидитов. На долю коллоидных узлов приходится около 80 % от всех узловых образований ЩЖ (Бубнов А. Н. [и др.], 1997).

Цитологическими признаками коллоидного узла (соответствует гистологическому заключению микро-макрофолликулярный коллоидный зоб) являются: большое количество светлого коллоида, средняя или низкая клеточность аспирата (высокая клеточность не исключает диагноза коллоидного узла!), тиреоциты соответствуют клеткам нормальной ЩЖ, расположены однослойными пластами, россыпью и в виде преимущественно макрофолликулярных структур, в некоторых случаях — тканевых фрагментов. Цитоплазма светлая, иногда содержит гранулы. Ядра клеток примерно равны диаметру эритроцита. Хроматин

грубый, глыбчатый, нуклеолы, как правило, не выявляются. Имеет место умеренно выраженный ядерный полиморфизм, могут встречаться в небольшом количестве В-клетки (клетки Гюртле — Ашкенази). Наличие значительного количества макрофагов и сидерофагов свидетельствует о кистозной дегенерации узла.

Цитологическими признаками хронического лимфоматозного тиреоидита (тиреоидит Хасимото) являются: небольшое количество коллоида, высокая (средняя и низкая при наличии фиброза ЩЖ) клеточность аспирата за счет значительного числа лимфоидных клеток различной степени зрелости, могут встречаться плазматические клетки. Характерно наличие скоплений клеток Гюртле. В аспирате также может быть различное количество тиреоцитов с полиморфными ядрами вследствие реактивных изменений, клеточный детрит и фиброзные структуры. Тиреоидит Хашимото дифференцируют с лимфомой и гюртлеклеточной опухолью ЩЖ, подострым тиреоидитом.

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена) при цитологическом исследовании характеризуется различной (в зависимости от степени фиброза) клеточностью аспирата и наличием гигантских многоядерных клеток, часто в сочетании с эпителиоидными клетками и макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и фиброзными структурами. Тиреоциты обычно встречаются в небольшом количестве и имеют увеличенные, реактивно измененные ядра, многие из которых содержат нуклеолы. Дифференциальный диагноз проводят с туберкулезом, саркоидозом и тиреоидитом Хашимото.

Верификация других типов тиреоидитов (острый, фиброзный) основывается преимущественно на клинических или гистологических данных, в связи с чем проведение ТАБ ЩЖ при указанных заболеваниях не имеет большой диагностической значимости.

Злокачественные изменения при ТАБ ЩЖ включают папиллярный рак, медуллярный рак, анапластический рак и лимфому ЩЖ.

Папиллярный рак ЩЖ встречается в 60—80 % случаев карцином ЩЖ, возникает в любом возрасте, преимущественно у женщин. Папиллярная карцинома часто имеет мультифокальное расположение (в 20—80 %), метастазирует преимущественно в регионарные шейные и верхние медиастинальные лимфоузлы, однако имеет медленно прогрессирующее течение: при адекватном лечении лишь у 37 % больных выявляются отдаленные метастазы, а смертность пациентов при длительном наблюдении составляет 4—12 %.

Для папиллярного рака ЩЖ характерны следующие цитологические признаки: высокая клеточность аспирата и формирование клетками карциномы папиллярных (сосочковых) структур и однослойных пластов; увеличение размеров опухолевых клеток, которые содержат большие, овальной или округлой (реже веретеновидной или полигональной) формы ядра. При окраске гематологическими красителями отмечаются гиперхромия и мелкозернистость хроматина, а при окраске гематоксилин-эозином и по Папаниколау — хроматин бледный («вылинявший»). Достаточно часто ядра содержат нуклеолы. Характерными, но не строго специфичными признаками папиллярного рака ЩЖ являются внутриядерные включения, а также характерно наличие внутриядерных борозд, гигантских многоядерных клеток и псаммомных телец (последние наблюдаются крайне редко, но являются патогномоничным признаком папиллярного рака ЩЖ). Коллоид имеет более темную окраску и расположен чаще в виде тяжей и больших частиц.

Диагноз папиллярного рака достаточно легко верифицируется с помощью ТАБ ЩЖ, однако, учитывая недостаточную специфичность каждого признака в отдельности, рекомендуется основывать диагноз не менее чем на двух цитологических признаках (Solomon D., 1993).

Медуллярный рак происходит из К-клеток ЩЖ, составляет 3—13 % от числа других карцином ЩЖ, возникает в любом возрасте, несколько чаще у женщин, метастазируя преимущественно в регионарные шейные и реже в загрудинные и медиастинальные лимфоузлы. При генерализации процесса на поздних стадиях медуллярный рак может метастазировать гематогенно с поражением костей и легких. Пятилетняя выживаемость больных с медуллярным раком ЩЖ составляет около 60 % (Валдина Е. А., 1993).

Цитологически медуллярный рак ЩЖ характеризуется вариабельностью цитологической картины. Отмечается высокая клеточность аспирата. Опухолевые клетки крупных размеров (превышающих размер эритроцита) лежат разрозненно или в скоплениях, как правило, без формирования фолликулярных и сосочковых структур и могут иметь различную (округлую, овальную, полигональную, веретеновидную и т. д.) форму. Ядра клеток округлой или овальной формы расположены эксцентрично, часто встречаются многоядерные клетки. Хроматин грубый, гранулированный, нуклеолы обычно отсутствуют. Наблюдаются внутриядерные включения и присутствие амилоида в аспирате, выявить который удается с помощью окраски Конго красным. Цитоплазма опухолевых клеток светлая, розового цвета, варьирует по количеству.

Анапластический рак ЩЖ развивается редко (в 1—10 % случаев), чаще возникает у пожилых людей, особенно в возрасте 65—70 лет, и характеризуется быстропрогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом.

Цитологически при анапластической карциноме наблюдаются аспираты высокой клеточности. Опухолевые клетки увеличены в размерах, имеют веретеновидную форму, расположены разрозненно или в скоплениях. Ядра увеличены, отличаются полиморфизмом и гиперхромией, расположены эксцентрично, часто содержат крупные нуклеолы. Хроматин грубый, неравномерный; нередко встречаются внутриядерные включения, митозы и многоядерные клетки. В некоторых случаях аспираты могут содержать фиброзные структуры или воспалительный детрит и нейтрофилы, что создает трудности при диагностике.

Лимфома ЩЖ относится к редким тиреоидным поражениям. К сожалению, по цитологическим признакам не удается дифференцировать лимфому ЩЖ и тиреоидит Хасимото, в связи с чем при диагностике этого заболевания учитываются клинические данные (быстрый рост одной или обеих долей ЩЖ), а также проводится иммунотипирование В-клеток аспирата.

Подозрительные изменения по результатам ТАБ составляют от 5 до 20 % при исследовании одиночных узлов ЩЖ и обусловлены тем, что различить фолликулярную аденому и фолликулярный рак ЩЖ, а также гюртлеклеточную аденому и гюртлеклеточный рак можно лишь при гистологической оценке морфологического строения узла на основании выявления инвазии опухоли в капсулу и/или сосуды. По этой причине в сомнительных случаях цитолог формулирует заключение как «фолликулярная» или «гюртлеклеточная» опухоль. У больных с цитологическим диагнозом «фолликуллярная опухоль» при гистологическом исследовании ткани узла может выявляться фолликулярный рак, фолликулярная аденома, а также доброкачественные коллоидные узлы. Гистологическими

вариантами диагноза «гюртлеклеточная опухоль», установленного при ТАБ, могут быть «гюртлеклеточный рак» и «гюртлеклеточная аденома».

К цитологическим признакам, позволяющим установить цитологический диагноз «фолликулярная опухоль», относятся: отсутствие или малое количество коллоида в мазке и наличие частиц плотного коллоида в центре микрофолликулов; высокая клеточность аспирата; тиреоциты расположены преимущественно в виде микрофолликулов, а также в виде розеток и трубочек и имеют светлую цитоплазму. Характерно наличие синтициальных структур и наслоение тиреоцитов друг на друга, умеренно и, реже, значительно выраженный ядерный полиморфизм и анизонуклеоз, увеличение размеров ядер (величина ядра превышает размер эритроцита). Хроматин грубый глыбчатый, многие ядра содержат нуклеолы. Макрофаги встречаются редко и в небольшом количестве.

Цитологическими признаками гюртлеклеточной опухоли являются: незначительное количество коллоида, высокая клеточность аспирата, наличие большого количества клеток Гюртле, расположенных разрозненно, в скоплениях или в виде однослойных пластов. Клетки Гюртле большие, с гранулированной светлой цитоплазмой, имеют увеличенные в размерах, эксцентрично расположенные («вылетающие») ядра и одну или две крупные нуклеолы. Часто присутствуют опухолевые клетки с двумя и более ядрами. В отличие от тироидита Хасимото для гюртлеклеточной опухоли нехарактерно наличие неизмененных тиреоцитов, а также лимфоидных и плазматических клеток.

К сложностям цитологического исследования при ТАБ ЩЖ относят проблему ложноотрицательных результатов и неинформативность аспиратов. Ложноотрицательные результаты встречаются в 1—11 % случаев и напрямую зависят от качества ТАБ узлового образования ЩЖ, а также от опыта врача-цитолога. Причинами таких результатов, связанных с проведением ТАБ, считаются большие (более 3 см) размеры узла и его кистозная дегенерация. Для того чтобы свести к минимуму вероятность ложноотрицательных результатов ТАБ ЩЖ, рекомендуется производить данное исследование только под контролем УЗИ и осуществлять несколько пункций из разных участков узла. При ТАБ сложной кисты рекомендуется первоначально максимально удалить кистозное содержимое (анализ которого часто неинформативен) и затем произвести пункцию оставшегося солидного компонента кистозной полости, так как до 14 % узлов с кистозной дегенерацией являются злокачественными (Mazzaferri E. L., 1993). Следует подчеркнуть, что цитологическое исследование ЩЖ считается наиболее сложным разделом клинической цитологии, поэтому для получения наилучшего результата необходимо тесное сотрудничество врача-клинициста с опытным цитопатологом, интересующимся проблемами тиреоидной патологии.

Неинформативность аспирата при ТАБ ЩЖ определяется в 5—25 % исследований (Gharib H., Goellner J. R., 1993) и связана с недостаточным опытом врача, производящего ТАБ, а также с кистозным строением узла ЩЖ. Следует помнить, что достаточное количество клеточного материала — обязательное условие заключения о доброкачественности процесса в ЩЖ. При оценке репрезентативности клеточного образца, полученного с помощью ТАБ ЩЖ, рекомендуется пользоваться критерием, предложенным J. I. Hamburger (1994), по мнению которого диагноз доброкачественных изменений правомочен при наличии не менее 6 групп доброкачественных клеток в каждом из не менее двух мазков. Вместе с тем диагноз злокачественного образования возможно установить и при

меньшем количестве клеточного материала, если последний формирует характерную цитологическую картину.

При недостаточно репрезентативном клеточном образце должна производиться повторная ТАБ ЩЖ, которая почти в 50 % случаев приводит к получению удовлетворительных результатов (Сингер П. А., 2000).

Инструментальные методы. Разработанные в течение последних десятилетий методы инструментальной диагностики болезней ЩЖ существенно улучшили диагностические возможности выявления прежде всего узлового зоба. Применение визуализирующих методов в сочетании с пункционной биопсией позволяет успешно проводить дооперационную дифференциальную диагностику новообразований (в том числе злокачественных) и гиперпластических изменений ЩЖ. В результате значительно уменьшилось количество необоснованных оперативных вмешательств на ЩЖ и появилась возможность дооперационного планирования объема хирургического вмешательства.

Радионуклидные методы, ультразвуковое исследование и, при показаниях, компьютерная томография ЩЖ позволяют с высокой точностью определить размеры, расположение и структуру ЩЖ, ее взаимосвязь с окружающими тканями, а также распространенность патологического процесса при тиреоидных новообразованиях.

Исследование поглощения радиоактивного йода. Метод основан на способности ЩЖ избирательно накапливать йод и применяется для оценки интратиреоидного его обмена (как неорганической, так и органической фазы). При пероральном приеме радиоактивный йод всасывается из желудка в кровь, частично накапливается в ЩЖ, а выводится большей частью с мочой. При пониженной функции включение йода в ЩЖ обычно снижается, а при повышенной — наблюдается существенное нарастание включения радиоактивного йода. Оценка функции проводится по скорости поглощения радиоактивного йода, величине максимального накопления и скорости спада кривой. Раствор йодида натрия ^{131}I или ^{123}I принимается внутрь натощак в дозе 0,2 МБк для ^{131}I и 500 кБк для ^{123}I. Равное количество активности препарата вводится в специальный фантом. Радиометрия ЩЖ проводится через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после приема пациентом радиофармпрепарата. Параллельно, в аналогичных геометрических условиях, выполняют измерение активности излучения над фантомом ЩЖ, содержащим равную по сравнению с принятой больным активность радионуклида. Результаты измерения фантома принимают за 100 % и относительно этой величины рассчитывают процент накопления и скорость спада активности ЩЖ исследуемого пациента.

В норме через 2 ч в ЩЖ накапливается 10—15 %, через 4 ч — 15—21 %, через 24 ч — 25—40 %, а через 48 ч — 23—43 % от принятой дозы. У больных диффузным токсическим зобом наблюдается быстрый захват радиоактивного йода ЩЖ (через 2—4 ч) и быстрое его выведение, что приводит к снижению кривой поглощения йода через 24—48 ч. Кривая поглощения радиоактивного йода типа «йодной жажды» характеризуется повышенным захватом радиойода во все точки исследования, но в отличие от типа кривой при диффузном токсическом зобе показатели захвата йода не снижаются через 24—48 ч. Данный тип кривой встречается при йоддефицитном эутиреоидном зобе, а также у молодых лиц с вегето-сосудистой астенией. Более низкие, чем в норме, показатели поглощения ^{131}I ЩЖ имеют малую диагностическую значимость, так как могут наблю-

даться не только у лиц с гипотиреозом, но и в случаях «блокированной» щитовидной железы, обусловленной приемом больным препаратов йода.

В связи с широким внедрением в клиническую практику прямых методов определения гипофизарно-тиреоидных гормонов и относительно низкой чувствительностью, особенно для определения сниженной функции ЩЖ, в настоящее время данный метод не используется для выявления гипер- или гипофункции ЩЖ. Вместе с тем оценка йодпоглотительной функции ЩЖ по-прежнему имеет весьма важное значение при дифференциальной диагностике тиреотоксикозов (например, для разграничения ДТЗ и тиреотоксикозов «утечки» при некоторых тиреоидитах, а также искусственного тиреотоксикоза). Кроме того, данный метод применяется при планировании лечения радиоактивным йодом больных с тиреотоксическим зобом или раком ЩЖ.

Сцинтиграфия ЩЖ. Этот метод исследования позволяет оценить функциональную анатомию ЩЖ как в целом, так и ее отдельных участков. Сцинтиграмма представляет собой плоскостное изображение ЩЖ, отображающее ее размеры, форму, положение и характер распределения радионуклида в ткани, что позволяет в определенной степени судить о ее функциональном состоянии, а также о степени накопления радионуклида в узле. Диагностические возможности радионуклидного исследования ЩЖ возросли в связи с внедрением в клиническую практику однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позволяющей получать изображение с нескольких позиций с последующей компьютерной реконструкцией изображения органа.

Основными показаниями для выполнения тиреосцинтиграфии являются: подозрение на функциональную автономию узлов в ЩЖ (доля автономных узлов при эутиреоидном зобе в условиях йоддефицита может составлять 10 %); подозрение на наличие атипично расположенной ЩЖ (лингвальной, субстернальной и др.); выявление метастазов рака ЩЖ. В настоящее время данный метод не используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований в ЩЖ.

Для тиреосцинтиграфии обычно используются технеций пертехнетат ($^{99\,m}$Tc) в дозе 40—70 МБк, радиоактивный йод (^{123}I) в дозе 15—20 МБк или, реже, радиоактивный йод (^{131}I) в дозе 1—1,2 МБк.

Нормальное изображение ЩЖ состоит из двух симметрично расположенных долей, чаще всего в форме «бабочки». Распределение контрастного изображения тиреосцинтиграммы характеризуется постепенным нарастанием интенсивности от периферии к центру, что является отражением нарастания толщины функционирующей ткани.

Если пальпируемый или диагностируемый при УЗИ узел не отличается по интенсивности от окружающей ткани, то такой очаг на сцинтиграмме определяется как «теплый» (функционирующий); если интенсивность изображения выявленного узла высокая, то очаг определяется как «горячий», а если интенсивность снижена или накопление радиофармпрепарата отсутствует вовсе — как «холодный» (нефункционирующий). Современные представления о возможности морфологического сопоставления узлов ЩЖ с характером накопления ими радиофармпрепарата сводятся к тому, что «холодные» узлы так же могут свидетельствовать о наличии рака, как «теплые» и «горячие».

Следует отметить, что широко используемое понятие «токсическая (автономная) аденома» является функциональным, а не морфологическим. Токсиче-

ской (автономной) аденомой называют «горячий» узел в какой-либо из долей ЩЖ, при котором поглощение радиофармпрепарата контрлатеральной долей и окружающей узел нормальной паренхимой снижено или отсутствует вовсе. Для диагностики субкомпенсированной аденомы («теплый» узел) у лиц с субклиническим тиреотоксикозом (сниженный уровень ТТГ при нормальных уровнях T_3 и T_4) проводится *проба с подавлением тироксином.*

В случае обнаружения «теплого» узла при проведении сцинтиграфического исследования больному ежедневно, в течение 5—7 дней, назначается пероральный прием 100 мкг/сут левотироксина, а затем проводится повторная сцинтиграфия ЩЖ с одним из препаратов радиоактивного йода.

У лиц с субкомпенсированной автономной аденомой при повторной сцинтиграфии РФП накапливается только в узле, тогда как при отсутствии функциональной автономии узла сохраняется накопление РФП в паренхиме ЩЖ, окружающей узел.

Ультразвуковое исследование. Применение аппаратуры, основанной на принципах эхолокации, открыло качественно новый этап в диагностике заболеваний ЩЖ. С появлением в начале 1970-х гг. аппаратов двухмерного изображения с частотой локации 5 и 7,5 МГц и высоким разрешением, позволяющих получить изображение в реальном масштабе времени, существенно расширились возможности визуализации ЩЖ.

Такие очевидные преимущества УЗИ, как быстрота и безболезненность, абсолютная безвредность обследования, позволяющие использовать метод у детей и беременных, а также его высокие точность и информативность делают данный метод незаменимым и практически обязательным для исследования ЩЖ. В то же время метод может быть «коварным» в руках недостаточно квалифицированного исследователя, и особенно в случаях недооценки результатов комплексного клинического обследования больного.

Исследование ЩЖ проводится в положении пациента на спине с небольшим валиком под плечами. При поперечном сканировании передней границей ЩЖ являются кожа и подкожная жировая клетчатка толщиной 5—10 мм, мышцы шеи: грудинно-подъязычная и грудинно-сосцевидная. Эхогенность мышц шеи всегда ниже эхогенности ткани нормальной ЩЖ. При поперечном сканировании в латеральном отделе ЩЖ визуализируются крупные сосуды шеи: сонная артерия и яремная вена. У взрослых диаметр яремной вены превышает диаметр сонной артерии, которая расположена латеральнее.

Разрешающая способность метода (способность различить две находящиеся рядом точки с различными акустическими свойствами) зависит от технической характеристики конкретного прибора и частоты лоцирующего импульса. Для исследования ЩЖ возможно использование только датчиков с частотой лоцирующего импульса 5,0—7,5 МГц и выше. Использование датчиков с частотой импульса 7,5 МГц обычно позволяет надежно диагностировать жидкостные и солидные образования размером 3—4 мм и менее. С помощью датчиков с высоким разрешением можно увидеть сосуды самой ЩЖ в виде округлых эхонегативных образований с четкими контурами. Дифференцировать сосуды от расширенных фолликул можно благодаря тому, что сосуды меняют свое изображение при продольном и поперечном сканировании на продольные тяжи, а изображение кист остается неизменным.

Таблица 4.10

Нормальные величины объема ЩЖ по данным УЗИ

Категории обследованных	Объем ЩЖ, мл
Дети 6—10 лет	< 8
Дети 11—14 лет	< 10
15—18 лет	< 15
Женщины	< 18
Мужчины	< 25

Протокол УЗИ ЩЖ должен содержать информацию о расположении, линейных размерах и объеме, структуре, очаговых изменениях и объемных образованиях (с описанием их расположения, размеров и эхоструктуры), а также размерах и эхоструктуре регионарных лимфоузлов. С помощью УЗИ с достаточно высокой точностью можно определить линейные размеры и рассчитать объем каждой доли ЩЖ по формуле:

$$\textit{Объем доли}\ (\text{мл}) = A \times B \times C/2,$$

где A, B — ширина и высота доли при продольном сканировании, а C — толщина доли при поперечном сканировании.

Для расчета общего объема ЩЖ складывают объемы обеих долей, при этом объемом перешейка железы пренебрегают. Нормальные значения объема ЩЖ представлены в табл. 4.10.

Для нормальной ЩЖ характерна равномерная мелкозернистая эхоструктура ЩЖ с эхогенностью, существенно превышающей эхогенность окружающих мышц, а также четкая отграниченность органа от окружающих тканей. При диффузном эутироидном зобе отмечается равномерное, иногда асимметричное увеличение ЩЖ, эхогенность которой всегда выше, чем у окружающих мышц. Нередко визуализируются очаги аденоматоза, как правило, с повышенной относительно ткани железы эхогенностью. Аденоматозные (гиперпластические) узлы, как правило, окружены ободком сниженной эхогенности («халло»-нимб), который практически не наблюдается при истинных аденомах и карциномах железы. Встречаются участки кистозной дегенерации и внутритканевых геморрагий.

Для диффузных заболеваний ЩЖ с доказанным аутоиммуным патогенезом (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) характерными признаками являются снижение эхогенности железы относительно окружающих мышц и, нередко, наличие участков аденоматоза с повышенной эхогенностью. При аутоиммунном тиреоидите часто выявляются мелкие участки разрежения диаметром 2—4 мм на фоне диффузно сниженной эхоструктуры, что объясняется формированием в ткани железы участков лимфоидной инфильтрации.

Для подострого тиреоидита достаточно специфического признака — наличие крупных очагов разрежения паренхимы ЩЖ, которые, вероятно, являются следствием отека и воспалительной инфильтрации тиреоидной ткани.

Следует отметить, что нет достоверной взаимосвязи между морфологической картиной и ультразвуковыми признаками при обследовании больных с узлами в ЩЖ. Вместе с тем сниженная эхогенность и нечеткие контуры узла, а также увеличенные регионарные лимфоузлы могут свительствовать о возможной злока-

чественной природе объемного образования, тогда как повышенная эхогенность с большей вероятностью говорит о доброкачественном характере узла ЩЖ.

Существенные преимущества визуализации структур ЩЖ при ультразвуковом исследовании перед другими методами сделали данный метод обязательным при подозрении на наличие патологии ЩЖ. Вместе с тем использовать УЗИ в качестве скринингового метода для выявления тиреоидных заболеваний, и особенно узлового зоба, не рекомендуется.

Компьютерная томография. Этот метод позволяет изучить положение, форму, размеры и структуру ЩЖ, а также ее соотношение с другими органами и тканями шеи. Разрешающая способность КТ зависит от ряда факторов: локализации, формы, величины и плотности патологического очага. Хорошо выявляются кистозные образования, инородные тела, обызвествленные участки. Минимальная величина опухоли или другого патологического очага, определяемого с помощью КТ, зависит от технических параметров прибора и колеблется обычно в пределах 0,5—1,0 см при условии, что коэффициент абсорбции пораженной ткани отличается от такового в здоровой на 10—15 единиц. Исследование ЩЖ с помощью КТ обычно проводят после сцинтиграфии и УЗИ, начиная с яремной вырезки. Шаг томографии составляет 4—8 мм с центральным увеличением области ЩЖ.

Нормальная железа имеет относительную плотность 90 ± 10 HU. Спереди от ЩЖ находятся грудинно-щитовидная и грудинно-подъязычная мышцы, на передней поверхности которых расположена наружная яремная вена. Латеральной поверхностью ЩЖ прилежит к внутренней яремной вене и общей сонной артерии. Слева сонная артерия расположена под веной, справа — ближе к телу позвонка, по заднелатеральной поверхности железы. По заднемедиальному краю железы, позади от трахеи, располагаются паращитовидные железы, которые могут быть видны в некоторых случаях у тучных людей и при их увеличении. Задний край ЩЖ отделяется от тел 5—6-го позвонков длинной мышцей шеи.

При диффузном увеличении ЩЖ и ее нормальном расположении, в связи с тем что имеется возможность исследовать железу только в одном поперечном срезе, судить об истинных размерах железы достаточно сложно и ультразвуковая волюмометрия для определения ее объема имеет безусловное преимущество. При значительном или асимметричном увеличении ЩЖ изображение трахеи смещается в переднезаднем направлении и возможно увидеть ее компрессию, что, как правило, не удается увидеть при УЗИ.

Загрудинный зоб локализуется чаще позади рукоятки грудины, преимущественно справа. Значительно реже зоб встречается в заднем средостении, позади пищевода. На томограммах доброкачественный зоб имеет четкие контуры благодаря наличию капсулы. Он хорошо отграничен от окружающих тканей и органов. Нечеткие и нерезкие контуры могут свидетельствовать о злокачественной природе зоба. Кальцификация при зобе обычно диффузная, реже островки извести локализуются по краю капсулы. Даже небольшие опухоли приводят к сужению трахеи. При диффузных заболеваниях ЩЖ какие-либо достаточно специфические изменения выделить с помощью КТ не представляется возможным, и УЗИ имеет преимущества перед этим методом, так как по эхогенности ткани можно составить определенное представление о характере патологического процесса в железе.

Говорить о морфологии ткани железы и доброкачественности выявленных при КТ очаговых изменений по характеру коэффициента абсорбции, наличию капсулы или ее прорастанию не представляется возможным, поскольку риск оши-

биться очень велик. *Кистозные образования* характеризуются гомогенной структурой, окруженной капсулой, их плотность колеблется от 14 до 30 единиц и зависит от содержания протеинов и йода. Доброкачественные образования (аденомы и аденоматозные узлы) обычно имеют гомогенную структуру, окружены капсулой. Их плотность соответствует окружающей ЩЖ. При аденоматозном узле и раке ЩЖ контуры очага менее определены, чем при истинной аденоме. Злокачественные образования характеризуются наличием признаков раздвигания мышц, смещением сосудов, прорастанием опухоли в трахею. Плотность ткани опухоли снижена, структура неоднородна. Контуры трахеи и сосудов при инвазии становятся нечеткими, что крайне редко удается установить при УЗИ.

Более чем двадцатилетнее сравнение диагностических возможностей КТ и УЗИ не позволило выявить преимущества КТ ни в разрешающей способности (расстоянии между двумя точками ткани до тех пор, пока они дифференцируются еще как два отдельных объекта), ни в диагностической значимости (возможности установить факт наличия заболевания), ни в определении степени злокачественности узлов.

Преимуществами УЗИ являются его относительная дешевизна, безвредность и возможность судить о характере патологического процесса при диффузных заболеваниях ЩЖ. Абсолютным преимуществом КТ является возможность исследования объектов, расположенных за грудиной, с целью более точной диагностики прорастания опухоли в сосуды, нервные стволы и трахею. В связи с этим УЗИ необходимо считать обязательным методом исследования при всех заболеваниях ЩЖ, а абсолютным показанием к проведению КТ является наличие либо загрудинного зоба, либо очаговых изменений ЩЖ, частично располагающихся за грудиной, а также малейшие подозрения на возможность прорастания опухолью сосудисто-нервных пучков и трахеи.

4.2. ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса, — аутоиммунное органоспецифическое генетически обусловленное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются увеличение ЩЖ, экзофтальм и синдром тиреотоксикоза, возникающий в результате воздействия избыточной секреции тиреоидных гормонов.

Заболеваемость ДТЗ, по данным различных авторов, составляет от 15 до 50 чел. на 100 тыс. населения в год. Наиболее часто ДТЗ возникает у лиц в возрасте 20—50 лет. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин при ДТЗ составляет 1 : 8—1 : 10. Среди детей заболевание встречается реже, соотношение девочек и мальчиков соответствует показателям взрослых. Пациенты в возрасте до 15 лет чаще заболевают в препубертатном возрасте (Tunbridge W. M. G. [et al.], 1977; Vanderpump M. P. J., 1995).

Этиология. Причины возникновения ДТЗ окончательно не установлены. В настоящее время выделяют две группы факторов: предрасполагающие и провоцирующие. К первой группе относятся генетические особенности иммунного ответа, ко второй группе — влияния внешней среды, которые могут спровоцировать реализацию врожденного дефекта механизмов иммунологической толерантности (стрессы, инсоляция, ионизирующее излучение, воздействие химических и физических факторов, инфекции, курение, старение и др.).

Наличие предрасполагающих генетических факторов подтверждается тем, что у 15 % больных с ДТЗ данное заболевание выявляется и у родственников. Кроме того, в 50 % случаев у родственников больных ДТЗ в крови обнаруживаются циркулирующие антитиреоидные антитела (DeGroot L. J., Quintans J., 1989; Jenkins R. C., Weetman A. P., 2002).

Доказана связь развития ДТЗ с носительством генов главного комплекса гистосовместимости. Так, установлено, что наличие гена HLA-B8 повышает риск заболевания в 3,9 раза, а HLA-DRw3 — в 5,9 раза (Allannic H. [et al.], 1983; Zantut-Wittmann D. E. [et al.], 2001). Вместе с тем конкордантность у однояйцовых близнецов по ДТЗ составляет 20—30 %, при этом роль генетической предрасположенности в патогенезе данного заболевания по сравнению с факторами окружающей среды достигает 80 %. Риск развития ДТЗ для сибсов примерно составляет 5—10 %, а для HLA-идентичных сибсов — всего 7 %, что существенно меньше, чем для однояйцовых близнецов. Данные факты свидетельствуют о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к ДТЗ (Yanagawa T. [et al.], 1994). Другим геном, полиморфизм которого ассоциирован с ДТЗ, является CTLA-4, кодирующий ключевую молекулу рецептора на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которого является завершение иммунного ответа, однако ассоциация аллелей CTLA-4 с ДТЗ еще меньше, чем для HLA (Yanagawa T. [et al.], 1995).

Считается, что генетическая предрасположенность действительно играет ведущую роль в патогенезе ДТЗ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Наиболее значимыми, по современным представлениям, являются локусы HLA-DR и CTLA-4, но ни один из них не может в полной мере объяснить механизм развития поражения ЩЖ при ДТЗ (Yanagawa T. [et al.], 1995; Kouki T., 2000).

Патогенез. Более 40 лет назад впервые было показано, что в крови больных ДТЗ находится вещество, способное более длительно, чем ТТГ, стимулировать функцию ЩЖ. Это вещество было названо *long-acting thyroid stimulation* (*LATS*) и считалось основным патогенетическим фактором развития токсического зоба (Adams D. D. [et al.], 1974; Fastier F. N. [et al.], 1974). Исследования, проведенные позднее, позволили установить, что данный фактор относится к иммуноглобулинам класса G, определяется не более чем у 50 % больных ДТЗ и не связан со степенью выраженности тиреотоксикоза и офтальмопатии.

Это «противоречие» было разрешено позднее, когда с помощью новых, высокочувствительных цитохимических и радиорецепторных методик обнаружили целую группу антител, обладающих способностью стимулировать ТТГ-рецепторы или связанные с ними белковые компоненты, которые были объединены под общим названием «тиреоидстимулирующие антитела» (Evans C. [et al.], 1999).

Согласно современным представлениям, генетический дефект у больных ДТЗ реализуется в дефиците Т-супрессоров и, как следствие, потерей иммунологического контроля за выработкой запрещенных (форбидных) клонов Т-лимфоцитов, часть из которых (Т-хелперы) взаимодействует с В-лимфоцитами и способствует выработке тиреоидстимулирующих антител, которые связываются с ТТГ-рецепторами на мембранах тиреоцитов и вызывают гиперплазию и увеличение секреции тиреоидных гормонов (Rees Smith B. [et al.], 1988; Ludgate M. E., Vassart G., 1995).

Кроме того, тиреостимулирующие антитела обладают способностью перекрестно взаимодействовать с антигенами ткани ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, а в редких случаях и претибиальной ткани, что приводит к развитию аутоиммунной офтальмопатии и/или претибиальной микседемы.

Предполагается, что у больных ДТЗ нарушен не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Субпопуляция Т-киллеров может непосредственно связываться с поверхностными антигенами тиреоцитов и оказывать цитотоксическое действие. Определенное значение в развитии патологического иммунного ответа имеют продуцируемые Т-лимфоцитами низкомолекулярные вещества — лимфокины (фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.).

Следует подчеркнуть, что механизм образования антител к рецепторам ТТГ в целом, а не его отдельные звенья, до настоящего времени остается неизвестным. Также нуждается в уточнении вопрос, почему несмотря на общие механизмы, в одних случаях у больных развивается ДТЗ, а в других — аутоиммунный тиреоидит (Takasu N. [et al.], 1997; Tahara K. [et al.], 1997).

Классификация. В основе классификации диффузного токсического зоба лежат такие признаки, как размеры ЩЖ и тяжесть тиреотоксикоза.

Классификация, в основу которой положен размер зоба, является общей для всех заболеваний ЩЖ (см. табл. 4.4).

По тяжести различают легкую, среднюю и тяжелую степень выраженности тиреотоксикоза.

При этом в настоящее время применяются две классификации тиреотоксикоза по степени тяжести. В основу первой (табл. 4.11) положены клинические критерии (частота сердечных сокращений, степень похудания, степень снижения

Таблица 4.11

Классификация тиреотоксикоза (А) и (Б) по степени тяжести

Степень тяжести	Основные критерии
	Тиреотоксикоз (А)
Легкая	Частота сердечных сокращений 80—100 в 1 мин, отсутствие мерцательной аритмии, выраженного похудания, незначительное снижение работоспособности, слабый тремор пальцев рук
Средняя	Частота сердечных сокращений 100—120 в 1 мин, увеличение пульсового давления, осутствие мерцательной аритмии, похудание до 10 кг, умеренное снижение работоспособности
Тяжелая	Частота сердечных сокращений более 120 в мин, мерцательная аритмия, тиреотоксический психоз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, масса тела резко снижена, трудоспособность утрачена
	Тиреотоксикоз (Б)
Легкая (субклинический)	Устанавливается на основании лабораторных данных: сниженный уровень ТТГ на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов, клиническая симптоматика стертая
Средняя (манифестный)	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и типичные лабораторные сдвиги
Тяжелая (осложненный)	Имеются осложнения: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела

работоспособности и др.). Основным недостатком указанной классификации является возможность выявления в некоторых случаях у каждого конкретного больного клинических критериев, относящихся к различной степени тяжести тиреотоксикоза. Например, у пациента с ДТЗ может выявляться мерцательная аритмия (тяжелая степень), но пульс при этом не превышает 100 уд/мин (легкая степень), а масса тела снижается на 6 кг (средняя степень тяжести).

Диагноз ДТЗ устанавливается на основании клинических данных, а также результатов гормональных и инструментальных исследований.

Клиника. Больные ДТЗ предъявляют жалобы на быструю утомляемость и общую слабость, повышенную эмоциональность, раздражительность, плаксивость, чувство жара, ощущение «внутренней дрожи», сердцебиение, дрожание кистей и пальцев рук, потливость, плохую переносимость тепла, похудание при повышенном аппетите, изменение формы шеи, чувство давления или дискомфорта в области шеи, ломкость ногтей и выпадение волос, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Кроме того, больные с сопутствующей офтальмопатией указывают на изменения со стороны глаз в виде их увеличения, ощущения наличия в них инородного тела или песка, чувства давления в глазных яблоках, двоения в глазах, слезотечения, особенно на ветру. У женщин детородного возраста могут наблюдаться различной выраженности нарушения менструального цикла, вплоть до аменореи.

Клинические проявления ДТЗ связаны с изменениями под воздействием избытка тиреоидных гормонов в крови функций целого ряда органов и систем, а также с существенным нарушением обмена веществ (табл. 4.12).

При осмотре у больных ДТЗ отмечаются суетливость, наклонность к совершению мелких движений, быстрая и многословная речь. У этих больных теплые и влажные ладони, нежная и шелковистая на ощупь кожа. Кроме того, у них наблюдается мелкий тремор кончиков пальцев вытянутых вперед рук (симптом Мари), дрожание неплотно прикрытых век (симптом Розенбаха). Больные, особенно женщины, выглядят моложе своих лет. У большой части больных ДТЗ визуально определяется увеличенная ЩЖ.

Примерно у 4—5 % больных ДТЗ выявляются признаки тиреотоксической дерматопатии (претибиальная микседема) в виде локального плотного отека голеней. В типичных случаях данные изменения локализуются на передних поверхностях голеней, реже — на других участках кожи ног, в том числе на стопах, и представляют собой четко ограниченные приподнятые поражения кожи узловатой формы, которые имеют наклонность к зуду и гиперпигментации. Почти всегда претибиальная микседема сочетается с аутоиммунной офтальмопатией и не является следствием тиреотоксикоза.

Достаточно редко при осмотре пальцев рук (чаще безымянных) можно выявить признаки онихолизиса — отслоения ногтевых пластинок от ногтевого ложа, которое проявляется увеличением ширины белой полоски у дистального конца ногтей (ногти Пламмера). Данный симптом не является патогномоничным для ДТЗ и может наблюдаться при других формах тиреотоксикоза.

В некоторых случаях у больных могут выявляться участки депигментированной кожи (витилиго), лимфоаденопатия и спленомегалия как маркеры аутоиммунных заболеваний. При тиреотоксикозе тяжелой степени можно выявить гиперпигментацию кожных покровов в местах повышенного трения и давления, что является следствием развития относительной надпочечниковой недостаточ-

Таблица 4.12

Клинические проявления ДТЗ и ассоциированных заболеваний

Орган и система	Признаки
Глаза	Расширение глазных щелей, ретракция верхнего века, экзофтальм, отек коньюнктивы, офтальмоплегия
Сердечно-сосудистая система	Синусовая тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия, повышение систолического и пульсового АД, снижение диастолического АД, усиление тонов сердца, внесердечные и сердечные шумы, миокардиодистрофия, сердечная недостаточность
ЦНС	Мелкий тремор, гиперрефлексия
Кожа и придатки	Гипергидроз, выпадение волос и ломкость ногтей, претибиальная микседема, онихолизис
Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)	Кишечная диспепсия, неустойчивость стула, токсическое поражение печени
Эндокринная система	Дисфункция яичников, нарушения менструального цикла, гинекомастия, нарушение толерантности к углеводам, надпочечниковая недостаточность (относительная)
Опорно-двигательный аппарат	Миопатия, атрофия мышц, остеопения, акропатия
Дыхательная система	Увеличение частоты дыхания
Обмен веществ	Ускорение основного обмена с развитием катаболического синдрома, гиперкальциурия, гиперкальциемия
Терморегуляция	Субфебрилитет

ности из-за резкого возрастания периферического метаболизма глюкокортикоидных гормонов.

Примерно у 30 % мужчин с ДТЗ выявляется гинекомастия, которая обусловлена тем, что избыток тиреоидных гормонов стимулирует продукцию глобулинов, связывающих тестостерон и эстрадиол, что приводит к возрастанию общих фракций данных гормонов в крови. При этом преобладает действие эстрогенов, так как связанный эстрадиол более доступен для клеток-мишеней, чем связанный тестостерон (Kapcala L. P., 1984).

Пальпаторно у больных ДТЗ выявляется диффузная гиперплазия ЩЖ, при этом зоб может быть асимметричным, с выраженным увеличением одной из долей. Щитовидная железа подвижна при глотании, чаще однородного строения, уплотнена в различной степени, эластична, безболезненна. Наличие узловых образований в ЩЖ более характерно для лиц пожилого возраста, с длительным анамнезом зоба и после продолжительного приема тиреостатиков. Аускультативно над поверхностью ЩЖ выслушивается систолический шум сосудистого генеза.

Наибольшие изменения у больных ДТЗ выявляются со стороны сердечно-сосудистой системы. Характерным (но не обязательным!) симптомом тиреотоксикоза является тахикардия, которая в случаях клинически выраженного заболевания носит стойкий характер и незначительно изменяется при перемене горизонтального состояния больного на вертикальное. Пульс часто имеет характер *celer*, при появлении экстрасистолии или развитии мерцательной аритмии становится аритмичным. При аускультации выявляется громкий I тон, часто определяется систолический шум в области верхушки и основания сердца, связанный с возрастанием скорости кровотока и дисфункцией папиллярных мышц вследствие развития тиреотоксической миокардиодистрофии.

Указанные нарушения обратимы и исчезают после устранения тиреотоксикоза (Woeber K. A., 1992; Kahaly G. J. [et al.], 1998). Лишь в редких случаях шумы в сердце могут иметь органическую природу при развитии кардиодилатации вследствие выраженной миокардиодистрофии у лиц с длительно протекающим ДТЗ из-за развития относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов сердца (Valcavi R. [et al.], 1992; Fatourechi V., Edwards W. D., 2000).

Изменения АД характеризуются умеренным повышением систолического давления (обычно до 140—160 мм рт. ст.) на фоне сниженных показателей диастолического давления, что приводит к росту величины пульсового давления.

У значительной части больных ДТЗ имеются изменения со стороны органа зрения различной степени выраженности. Наиболее типичным проявлением (50—60 % случаев) поражения глаз у больных ДТЗ является экзофтальм, который может быть асимметричным, а в 10 % случаев — односторонним. У большинства больных с манифестной формой ДТЗ выявляются глазные симтпомы (табл. 4.13).

Считается, что у части пациентов с ДТЗ изменения со стороны глаз не носят аутоиммунного характера и обусловлены действием избытка тиреоидных гормонов, приводящим к нарушению вегетативной иннервации органа зрения, повышению тонуса глазных мышц и ретракции верхнего века. Данная точка зрения подтверждается характерным для этой формы поражения глаз у больных ДТЗ отсутствием какого-либо прогрессирования, зависимостью клинических проявлений офтальмопатии от тяжести тиреотоксикоза и полным обратным развитием после достижения больным эутиреоидного состояния.

У другой части пациентов ДТЗ глазные симптомы являются признаками аутоиммунной (эндокринной, инфильтративной) офтальмопатии (АОП) — самостоятельного аутоиммунного заболевания, наиболее часто ассоциируемого с ДТЗ, которое может прогрессировать и приводить к тяжелым осложнениям со стороны органа зрения. Клинические проявления АОП не всегда связаны с тяжестью тиреотоксикоза и могут даже нарастать на фоне тиреостатической терапии, после оперативного лечения или радиойодтерапии.

Повышение моторной функции желудочно-кишечного тракта проявляется учащенным стулом, однако диарея встречается редко, выявляются признаки усиления перистальтики кишечника. Гепатомегалия и болезненность печени,

Таблица 4.13

Основные глазные симптомы, наблюдаемые у больных ДТЗ

Название симптома	Характеристика симптома
Грефе	Появление между верхним веком и верхней границей радужной оболочки полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вверх предмете
Кохера	Появление между верхним веком и радужной оболочкой полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вниз предмете
Мебиуса	Слабость конвергенции, или потеря способности фиксировать взгляд на предмете, находящемся на близком расстоянии
Штельвага	Редкое (менее 6—8 раз в 1 мин) и неполное мигание
Дальримпля	Широкое раскрытие глазных щелей
Жоффруа	Отсутствие образования морщин на лбу при взгляде вверх
Еллинека	Гиперпигментация век, особенно верхнего

которые обнаруживаются у больных с тяжелым тиреотоксикозом, свидетельствуют о развитии токсического гепатита, который, как правило, является обратимым и исчезает на фоне тиреостатической терапии.

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата у больных ДТЗ характеризуются развитием мышечной атрофии. Кроме того, длительно нелеченный тиреотоксикоз может приводить к снижению минеральной плотности костей скелета и развитию остеопении вследствие преобладания процессов резорбции костной ткани над процессами образования, что имеет клиническое значение у женщин в постменопаузальном периоде, так как может увеличивать риск развития патологических переломов.

Весьма редко у пациентов с ДТЗ наблюдается развитие дистального периостита (тиреоидная акропатия), которое приводит к утолщению дистальных («симптом барабанных палочек»), а также других фаланг пальцев кистей и, реже, стоп. Тиреоидный периостит не затрагивает длинных трубчатых костей, как при более часто встречаемой гипертрофической остеоартропатии на фоне хронических легочных заболеваний, не сопровождается болевыми ощущениями и протекает бессимптомно.

Следует отметить, что ДТЗ у пожилых людей, как правило, протекает атипично и имеет олигомоносимптомную клиническую картину (Levy E. G., 1991; Sawin C. T., 1997). Так, для пожилых лиц не характерен зоб больших размеров, а у многих из них железа имеет нормальную величину. У них редко наблюдаются эмоциональная лабильность, раздражительность, но чаще выявляются депрессивные состояния. Тремор пальцев рук, как правило, крупный, размашистый, что связано с развитием атеросклеротического поражения ЦНС и дисциркуляторной энцефалопатии; отсутствуют поражения кожи; редко наблюдаются глазные симптомы; тахикардия может маскироваться синдромом слабости синусового узла. Для пожилых лиц, страдающих ДТЗ, более характерны запоры, а снижение массы тела происходит на фоне сниженного аппетита, что требует проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями ЖКТ.

Характерными клиническими проявлениями ДТЗ в этом возрасте являются нарушения сердечного ритма в виде частой экстрасистолии или мерцательной аритмии, развитие или нарастание хронической сердечной недостаточности (отечность голеней, одышка в покое и при физических нагрузках), а также возникновение стенокардии или увеличение ее функционального класса.

В некоторых случаях единственными симптомами ДТЗ у пожилых являются депрессивные состояния, миопатия и субфебрильная лихорадка. Следует иметь в виду, что среди пациентов старше 55 лет наиболее частой причиной развития тиреотоксикоза является функциональная автономия ЩЖ на фоне многоузлового зоба (Diez J. J., 2003).

Диагностика. С практической точки зрения выделяют два основных этапа диагностики ДТЗ. На первом этапе с помощью физикальных методов и оценки уровня тиреоидных гормонов в крови подтверждается наличие у больного синдрома тиреотоксикоза. Второй этап включает использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики, направленных на определение нозологической принадлежности тиреотоксикоза, а также уточнение возможных осложнений у обследуемого с токсическим зобом.

В соответствии с этим при выявлении у лиц молодого и среднего возраста клинических признаков, предположительно указывающих на наличие тиреоток-

сического зоба (тахикардии, похудания, эмоциональной лабильности и т. д.) проводится обязательное исследование содержания в крови тиреоидных гормонов и ТТГ.

Учитывая атипичное и малосимптомное течение ДТЗ у больных пожилого возраста, показанием для проведения лабораторных тестов оценки тиреоидной функции является нарушение сердечного ритма, появление или нарастание признаков сердечной недостаточности, стенокардии, депрессивного состояния, похудания.

Для больных ДТЗ характерно повышение в крови уровней T_3 и T_4 на фоне сниженного содержания ТТГ. Так как изолированный T_3-тиреотоксикоз у больных ДТЗ встречается весьма редко, в большинстве случаев высокой диагностической значимостью обладают такие гормональные критерии, как повышение в крови уровня свободного T_4 в сочетании со снижением уровня ТТГ.

В общеклиническом анализе крови часто наблюдается лимфоцитоз. В некоторых случаях исходно, до начала тиреостатической терапии, у больных ДТЗ выявляется нейтропения, вероятно, токсического характера, которая исчезает на фоне лечения. Хотя нейтропения не имеет существенного диагностического значения у больных ДТЗ, динамическая оценка количества нейтрофилов в крови является непременным условием качественного ведения больных ДТЗ, получающих тиреостатическую терапию производными тионамидов в связи с относительно высоким риском развития нейтропении вплоть до агранулоцитоза.

При проведении биохимического анализа крови у больных ДТЗ может выявляться повышение уровня гепатоселективных ферментов (АЛТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ), что указывает на развитие токсического поражения печени. Характерным для больных ДТЗ является снижение уровня холестерина, выраженность которого зависит от тяжести тиретоксикоза. Вместе с тем следует помнить, что у пожилых больных с гиперхолестеринемией и другими нарушениями липидного обмена данный признак может не выявляться.

Важное диагностическое значение имеет определение уровня тиреоглобулина в сыворотке крови. Показанием к выполнению данного исследования является подозрение на искусственный (артефициальный) тиреотоксикоз, вызванный приемом токсических доз препаратов тиреоидных гормонов. У больных ДТЗ выявляется повышение уровня тиреоглобулина, тогда как при приеме высоких доз тироксина или трийодтиронина его уровень будет нормальным или сниженным.

Из методов инструментальной диагностики больных ДТЗ обязательным является УЗИ щитовидной железы. Хотя специфические ультразвуковые признаки ДТЗ отсутствуют, так как для ДТЗ и аутоиммунного тиреоидита характерно диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани, метод УЗИ весьма важен для установления объема ЩЖ, что в значительной мере определяет дальнейшую тактику ведения больного. Так, объем щитовидной железы, превышающий 40 $см^3$, указывает на неэффективность длительной тиреостатической терапии и свидетельствует о необходимости более радикального (хирургического, радиойодтерапии) лечения больных ДТЗ. Кроме того, метод УЗИ позволяет установить размеры и количество узловых образований в ЩЖ, а также выявить или заподозрить атипичное (наиболее часто — загрудинное) расположение зоба.

Показанием для сцинтиграфии ЩЖ является подозрение на атипичное расположение щитовидной железы: частично или полностью загрудинного зоба,

в редких случаев — другой локализации (зоба корня языка, подчелюстного, *struma ovarii*). Кроме того, сцинтиграфическое исследование ЩЖ является основным методом, позволяющим дифференцировать тиреотоксикоз вследствие развития функционально автономных узлов при узловом или многоузловом зобе.

Необходимость оценки йодпоглотительной функции ЩЖ ограничивается теми случаями, когда требуется дифференцировать тиреотоксикоз у больных ДТЗ от так называемых тиреотоксикозов «утечки» при различных тиреоидитах (аутоиммунном, подостром, послеродовом). Для пациентов с ДТЗ характерен повышенный захват РФП через 2—4 ч с обязательным снижением захвата через 4—48 ч от начала исследования, тогда как у больных с тиреотоксикозом вследствие деструкции ЩЖ наблюдается снижение захвата ЩЖ РФП на протяжении исследования.

Диффузный токсический зоб дифференцируют от других патологических состояний и заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, от заболеваний ЩЖ, проявляющихся зобом без тиреотоксикоза, а также от других соматических и эндокринных заболеваний, симптомы которых сходны с клиническими проявлениями ДТЗ. В соответствии с механизмом развития выделяют три типа синдрома тиреотоксикоза: вследствие гиперфункции ЩЖ, вследствие деструкции тиреоидной ткани и обусловленный приемом токсических доз тиреоидных гормонов.

К заболеваниям и патологическим состояниям, связанным с гиперфункцией ЩЖ кроме ДТЗ относятся: функциональная автономия ЩЖ (токсическая аденома и многоузловой токсический зоб); опухоли гипофиза, секретирующие избыточные количества ТТГ; гиперфункция ЩЖ, вызванная приемом йода в дозах, превышающих физиологические (йодиндуцированный тиреотоксикоз); гиперсекреция тиреоидных гормонов эктопированной тиреоидной тканью; пузырный занос, хориокарцинома.

Многоузловой токсический зоб и токсическая аденома ЩЖ формируются у лиц зрелого и пожилого возраста с длительно существующим узловым эутиреоидным зобом, обычно проживающих в йоддефицитных районах. У пациентов с данной патологией отсутствуют маркеры аутоиммунных заболеваний (претибиальная микседема, аутоиммунная офтальмопатия, витилиго), тиреотоксикоз не имеет яркой манифестации; для них характерно олиго- или моносимптомное течение с преимущественными признаками поражения сердечно-сосудистой системы (аритмией, сердечной недостаточностью), офтальмопатия не наблюдается (табл. 4.14). При пальпации и УЗИ у больных с функциональной автономией в ЩЖ выявляются один или несколько узлов, функционирующих («горячих») при выполнении сцинтиграфического исследования. В крови уровень ТТГ подавлен на фоне нормального или умеренно повышенного содержания в крови тиреоидных гормонов.

Клинические проявления редко встречающегося вторичного тиреотоксикоза, связанного с гиперпродукцией ТТГ аденомой гипофиза (тиреотропиномой), схожи с таковыми при ДТЗ. Вместе с тем у больных с тиреотропиномой отсутствует офтальмопатия, редко встречается повышенный титр антитиреоидных антител. Основным дифференциальным признаком является характерный для больных вторичным тиреотоксикозом повышенный уровень ТТГ в сочетании с высоким содержанием в крови T_3 и T_4. При выявлении указанных изменений в лабора-

Таблица 4.14

Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и функциональной автономии ЩЖ

Дифференциальные признаки	Диффузный токсический зоб	Функциональная автономия
Признаки аутоиммунных заболеваний	Часто	Редко
Анамнез зоба	Непродолжительный	Многолетний
Размер зоба	Чаще 1—2 ст., может отсутствовать	2—3 ст.
Характер зоба	Диффузный, реже узловой	Узловой (многоузловой)
Возраст	Чаще молодой	Чаще старше 50 лет
Наличие офтальмопатии	В 50 % случаев	Не характерна
Клиническая картина	Чаще манифестная клиника	Чаще олиго- или моносимптомное течение
Антитиреоидные антитела в крови	Часто	Редко
Сцинтиграфия ЩЖ	Диффузное распределение РФП; если есть узлы, то они «теплые» или «холодные»	Гиперфункционирующие («горячие») узлы

торных анализах целесообразно их подтвердить (вероятность лабораторного артефакта значительно превышает вероятность выявления данной формы патологии). После выполнения повторного гормонального исследования проводится КТ или МРТ хиазмально-селлярной области с целью выявления аденомы гипофиза.

Отсутствие признаков аденомы гипофиза в сочетании с нормальным или несколько повышенным уровнем ТТГ на фоне увеличенного содержания T_3, T_4 в крови и клинической картиной тиреотоксикоза (зоб, тахикардия, тремор и т. д.) наблюдается у лиц с очень редкой формой патологии — гипофизарной резистентностью к тиреоидным гормонам, при которой нарушаются механизмы отрицательной обратной связи в системе гипофиз—ЩЖ. Помимо указанных лабораторных особенностей у больных с гипофизарной резистентностью к тиреоидным гормонам в 80 % случаев прослеживаются соответствующие изменения со стороны тиреоидных гормонов и ТТГ у близких родственников. Верификация данного диагноза сложна и требует проведения сложных молекулярно-генетических исследований.

К отличительным признакам йодиндуцированного тиреотоксикоза относятся: анамнестические данные, указывающие на прием лекарственных препаратов, содержащих большие дозы йода (амиодарон, раствор Люголя, рентгеноконтрастные вещества и др.); возникновение на фоне предшествующих заболеваний ЩЖ (чаще эутиреоидного узлового или многоузлового зоба); отсутствие маркеров аутоиммунного заболевания (витилиго) и ассоциированной аутоиммунной патологии (офтальмопатии, претибиальной микседемы), резистентность к терапии тионамидами и положительный эффект от назначения перхлората калия. Низкие показатели йодпоглотительной функции ЩЖ, характерные для йодиндуцированного тиреотоксикоза вследствие «блокады» ЩЖ, также имеют важное значение при дифференциализации последнего от ДТЗ, в том числе и от рецидива этого заболевания у лиц, ранее лечившихся тиреостатиками.

Тиреотоксикоз в сочетании с зобом встречается у части женщин с трофобластической болезнью (пузырный занос и опухоли трофобласта) и обусловлен резким возрастанием продукции хорионического гонадотропина, обладающего слабой ТТГ-активностью. Установить правильный диагноз пузырного заноса или злокачественной опухоли трофобласта позволяют данные о наличии беременности (в том числе внематочной) или недавнего аборта в анамнезе, маточных кровотечений, неукротимой рвоты, результаты гинекологического осмотра и УЗИ (увеличенная матка, наличие в полости матки гомогенной мелкозернистой массы); повышение содержания в крови β-субъединицы ХГ более 100 000 мЕД/л.

Эктопированный тиреотоксикоз при яичниковой струме и крупных метастатических очагах фолликулярного рака (в костях скелета или легких) является очень редким патологическим состоянием. Вместе с тем для тиреотоксикоза, вызванного гиперфункцией эктопированной ткани ЩЖ, характерно постепенное, медленное начало заболевания, нормальные или уменьшенные размеры ЩЖ (при фолликулярном раке в ней выявляется узел), сниженный захват радиойода тканью ЩЖ, а также отсутствие повышенного титра антитиреоидных антител в крови. Диагноз верифицируется общей сцинтиграфией тела с применением радиоизотопов йода ^{131}I или ^{123}I. Однако следует учесть, что в ряде случаев метастазы фолликулярного рака не удается выявить данным методом вследствие низкого захвата радиойода опухолевыми клетками.

Диффузный токсический зоб в некоторых случаях приходится дифференцировать от заболеваний ЩЖ воспалительной природы — тиреоидитов (аутоиммунного, подострого и послеродового), так как в начальной стадии заболевания вследствие деструкции фолликулов содержащиеся в ЩЖ тиреоидные гормоны попадают в кровоток и вызывают у некоторых больных симптомы тиреотоксикоза (Shigemasa C. [et al.], 1990). Различия между ДТЗ и указанными формами тиреоидитов сводятся к следующему: анамнестические данные о связи заболевания с типичными этиологическими факторами, степень остроты начала заболевания, данные пальпации ЩЖ, соотношение T_3 и T_4 в крови, состояние йодпоглотительной функции ЩЖ (табл. 4.15).

Для тиреотоксической фазы тиреоидитов в отличие от ДТЗ характерны: острое начало, связь с родами или перенесенной вирусной инфекцией, плотный зоб небольших размеров, безболезненный (кроме подострого тиреоидита), неоднородной структуры. Хотя при ДТЗ обычно увеличивается соотношение T_3/T_4, при «деструктивных» формах тиретоксикоза сохраняется значительное преобладание величины T_4 над T_3, свойственное здоровым людям. Наконец, всем больным с тиреоидитами свойственна значительно сниженная йодпоглотительная функция ЩЖ.

Медикаментозный тиреотоксикоз бывает ятрогенным и искусственным. Ятрогенный тиреотоксикоз связан с ошибочным назначением врачом тиреоидных гормонов в дозах, существенно превышающих потребность в них (обычно более 1,6 мкг/кг массы тела левотироксина), а искусственный тиреотоксикоз развивается у лиц, самостоятельно принимающих высокие дозы тиреоидных препаратов обычно с целью симуляции заболевания или для похудания.

Кроме данных анамнеза установить правильный диагноз медикаментозного тиреотоксикоза позволяют нормальные размеры ЩЖ и сниженный захват йода тиреоидной тканью у обследованных. Для лиц без исходно существовавших

Таблица 4.15

Дифференциальная диагностика ДТЗ и некоторых тиреоидитов, протекающих с синдромом тиреотоксикоза

Признак	ДТЗ	АИТ	ПРТ	ПТ
Начало заболевания	Острое	Постепенное	—	—
Ассоциированные факторы	Стресс, инсоляция	Нет	Роды	Вирусная инфекция
Лихорадка	Может быть, субфебрильная	Нет	—	Характерна, часто фебрильная
Выраженность тиреотоксикоза	Чаще средней тяжести	Чаще легкой степени	—	—
Степень зоба	Чаще II—III ст.	0—I ст.	—	—
Особенности ЩЖ при пальпации	Мягкая, эластичная, безболезненная, чаще однородная	Плотная, безболезненная неоднородная	—	Плотная, болезненная, неоднородная
Повышение СОЭ	Нет	Нет	Нет	Выраженное
Соотношение T_3 и T_4	$< 20 : 1$	$> 20 : 1$	—	—
Поглощение йода ЩЖ	Повышено	Снижено	—	—

Обозначения: ДТЗ — диффузный токсический зоб; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ПРТ — послеродовый тиреоидит; ПТ — подострый тиреоидит.

аутоиммунных процессов в ЩЖ важное дифференциальное значение имеют нормальные уровни тиреоглобулина и антитиреоидных антител в крови, характерные для медикаментозного тиреотоксикоза.

Наиболее часто приходится дифференцировать ДТЗ от нейроциркуляторной астении (НЦА). Кроме схожести клинической симптоматики (повышенной эмоциональной лабильности, сердцебиения, потливости и т. д.) у части пациентов с НЦА (около 10 %) может выявляться эутиреоидный зоб. Вместе с тем во многих случаях установить правильный диагноз позволяет клинический осмотр. Для больных НЦА характерно обилие жалоб при скудности клинических проявлений, влажные и холодные кисти рук (у больных ДТЗ они влажные и теплые), отсутствие похудания и офтальмопатии. Окончательно исключить диагноз ДТЗ позволяет нормальный уровень тиреоидных гормонов в крови.

Лечение больных ДТЗ условно разделяется на два основных этапа. Целью первого этапа является устранение тиреотоксикоза, что достигается назначением тиреостатической терапии обычно препаратами из группы тионамидов. Данный этап лечения является обязательным для всех пациентов с ДТЗ. Хотя некоторые авторы считают возможным назначение радиойода больным ДТЗ без предварительного достижения эутиреоидного состояния, общепринятым подходом является медикаментозная нормализация тиреоидной функции перед проведением радиойодтерапии.

На втором этапе в зависимости от особенностей больного и его заболевания определяется один из методов достижения длительной ремиссии ДТЗ: продолжение консервативной терапии тиреостатиками в поддерживающих дозах, хирургическое лечение или применение радиоактивного йода.

Следует отметить, что в разных странах удельный вес перечисленных выше методов существенно различается. Так, в США более чем для 70 % пациентов

с впервые возникшим ДТЗ методом выбора считается радиойодтерапия, тогда как в странах Европы и России приоритетным методом лечения таких пациентов является длительная терапия тиреостатиками.

Медикаментозное лечение. Как уже указывалось, первоначальной целью медикаментозного лечения больных ДТЗ является устранение тиреотоксикоза, а последующей — достижение стойкой иммунологической и клинической ремиссии заболевания. У большинства больных первый этап занимает в среднем 3—4 нед., а второй — от 12 до 18 мес.

Принципы тиреостатической терапии ДТЗ тионамидами следующие:

Тиреостатики на первом этапе лечения назначаются всем больным с целью устранения тиреотоксикоза. До достижения эутиреоза тиреостатики назначаются в относительно больших дозах с их постепенным снижением до поддерживающих, которые могут применяться в виде монотерапии или в сочетании с левотироксином. Использование бета-адреноблокаторов на первом этапе лечения с целью достижения более быстрого клинического эффекта, а при необходимости более быстрого достижения эутиреоза — глюкокортикоидных гормонов и препаратов йода.

Критериями продолжения длительной тиреостатической терапии после достижения эутиреоза являются:

- впервые выявленный ДТЗ;
- достаточная мотивация и комплаентность больного;
- небольшой (до 40 мл) размер зоба;
- отсутствие тяжелых осложнений ДТЗ;
- хорошая переносимость тиреостатиков.

Длительность консервативной терапии ДТЗ должна составлять не менее 1—1,5 лет.

Необходимо осуществлять тщательное клиническое и лабораторное наблюдение (ферменты печени, общеклинический анализ крови) за больным и своевременно отменять тиреостатики при выявлении нежелательных побочных эффектов консервативной терапии.

Основными антитиреоидными препаратами для лечения больных ДТЗ являются производные тиоурацила (пропилтиоурацил, пропицил) и имидазола (мерказолил, тиамазол, тирозол). Такие препараты, как карбонат лития и перхлорат натрия, в настоящее время используются лишь при непереносимости тионамидов. В некоторых случаях для усиления антитиреоидной активности при лечении больных ДТЗ дополнительно назначают глюкокортикоидные гормоны и препараты йода, также обладающие антитиреоидной активностью.

Механизм действия мерказолила и пропилтиоурацила изучен недостаточно. Считается, что данные препараты обладают интра- и экстратиреоидными эффектами. К первым относится снижение секреции тиреоидных гормонов, которое обусловлено угнетением тиропероксидазы, регулирующей превращение моно- и дийодтиронинов в трийодтиронин и тетрайодтиронин, а также ингибированием окисления йода. Внетиреоидное действие указанных препаратов заключается в иммунносупрессивном эффекте. Так, рядом авторов показано, что тионамиды снижают активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, а также продукцию простагландинов E_2, IL-1, IL-6 и продукцию тиреоцитами белков теплового шока (Okamura K. [et al.], 1987; Ross D. S., 1997).

Пропилтиоурацил, кроме того, вызывает торможение периферического превращения тироксина в трийодтиронин, механизм которого остается неясным. Сравнительная характеристика тионамидов представлена в табл. 4.16.

Пропилтиоурацил (ПТУ) по сравнению с мерказолилом имеет как достоинства, так и недостатки. К преимуществам ПТУ относится быстрое наступление тиреостатического эффекта, что может быть важным при лечении лиц с тяжелым тиреотоксикозом, сопровождающимся развитием сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, при приеме ПТУ несколько реже наблюдаются побочные эффекты, свойственные группе тионамидов в целом. Пропилтиоурацил лишь в минимальных количествах преодолевает гематоплацентрный и гематомаммарный барьер, поэтому является препаратом выбора для лечения ДТЗ у беременных и кормящих грудью женщин. К основным недостаткам ПТУ относятся: больший процент случаев рецидивов тиреотоксикоза при длительном приеме; необходимость более частого по сравнению с мерказолилом приема препарата, что связано с меньшей продолжительностью его действия.

Доза тиреостатика в начале лечения ДТЗ зависит от тяжести заболевания, размеров зоба и степени ургентности устранения тиреотоксикоза.

На начальном этапе лечения больных ДТЗ доза мерказолила (тиамазол, тирозол) при легких формах заболевания и небольших размерах ЩЖ составляет 20 мг/сут, при среднетяжелых — 30—40 и тяжелых — 40—60 мг/сут, обычно разделенных на два приема.

У большинства больных при приеме тиреостатиков в указанных выше дозах эутиреоидное состояние достигается через 3—4 нед. После этого постепенно (на 5 мг каждые 3—5 дн.) доза мерказолила снижается до поддерживающей, которая составляет 10 мг/сут и принимается в один или два приема.

Лечение ПТУ начинают с 200 мг/сут у больных с тиреотоксикозом легкой степени, при среднетяжелых и тяжелых формах ДТЗ назначаются соответственно дозы препарата, составляющие 300—400 и 400—600 мг/сут, разделенных на 3—4 приема. Как и в случае терапии мерказолилом, после нормализации уровней T_3 и T_4 в крови дозу ПТУ больные ДТЗ начинают снижать на 50 мг каждые 3—5 дней, достигая поддерживающей дозы препарата (100—150 мг/сут), которую делят на 2—3 приема.

Таблица 4.16

Сравнительная характеристика тионамидов

Характеристика	Мерказолил	Пропилтиоурацил
Содержание в таблетке, мг	5	50
Относительная терапевтическая активность	10—50	1
Период полувыведения, ч	4—6	1—2
Длительность действия, ч	24 и более	12—24
Снижение периферической конверсии T_4 в T_3	Нет	Да
Перенос через плаценту	Низкое	Очень низкое
Содержание в грудном молоке	10	1
Быстрота развития тиреостатического эффекта	++	+++
Частота побочных эффектов	+++	++
Начальная доза, мг	30—40	300—400
Поддерживающая доза, мг	10	100
Кратность приема в сутки	1—2	3—4

К возможным побочным эффектам тиреостатиков обеих подгрупп относятся: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы, кожного зуда (примерно у 5 % больных); лейкопения вплоть до агранулоцитоза, в редких случаях — тромбоцитопения, апластическая анемия, артралгия и артрит; гипертермия; тошнота, рвота, в редких случаях — васкулит. Кроме того, очень редко при приеме ПТУ возникает некроз печени, а при лечении мерказолилом — холестаз и желтуха (Biswas N. [et al.], 1991; Williams K. V. [et al.], 1997). В связи с химическим сходством тионамидов у больных, получающих мерказолил или ПТУ, отмечается перекрестная чувствительность больных в отношении побочных эффектов от применения указанных препаратов в 50 % случаев (Escobar-Morreale H. F. [et al.], 1997).

При развитии кожных аллергических реакций на прием тионамидов проводится замена одного препарата на другой (например, мерказолила на пропицил), при сохранении побочных эффектов дополнительно назначаются антигистаминные средства (супрастин, кетотифен и др.), а в более тяжелых случаях — глюкокортикоиды с последующим направлением больного после достижения эутиреоза на оперативное лечение или радиойодтерапию.

Наиболее опасным осложнением терапии тионамидами является развитие лейко- и нейтропении вплоть до агранулоцитоза, который наблюдается у 0,2—0,5 % пациентов (Tajiri J. [et al.], 1990). Данное осложнение в большинстве случаев имеет место в первые три месяца лечения, чаще у лиц, принимающих большие дозы тионамидов, особенно у пожилых пациентов. Хотя считается, что агранулоцитоз после приема тионамидов не требует специального лечения и самостоятельно проходит после их отмены, у части пациентов данное осложнение может иметь фатальные последствия (Tamai H. [et al.], 1989).

При выявлении у больных ДТЗ, получающих тиреостатическую терапию, лейкопении и нейтропении к лечению немедленно добавляется преднизолон в дозе, эквивалентной дозе мерказолила (т. е. при приеме мерказолила в дозе 30 мг/сут, доза преднизолона также составляет 30 мг/сут на 2—3 приема), которая после достижения эутиреоидного состояния постепенно снижается параллельно снижению дозы мерказолила и отменяется полностью при переходе на поддерживающую тиреостатическую терапию. При сохранении нейтропении после прекращения приема преднизолона тиреостатики отменяются и используются альтернативные методы лечения (хирургический или радиойодтерапия).

При развитии у больного агранулоцитоза тиреостатические препараты отменяются, для предупреждения инфекционных осложнений пациента необходимо поместить в специальную палату, обеспечивающую асептические условия, при этом к лечению добавляются антибиотики широкого спектра действия. С целью стимуляции лейкопоэза могут применяться препараты человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора **(**нейпоген в дозе 0,5 МЕ (5 мг) на 1 кг массы тела подкожно однократно**)**.

Тактика лечения больных ДТЗ, у которых развился агранулоцитоз на фоне приема тионамидов, зависит от таких факторов, как размер ЩЖ и тяжесть тиреотоксикоза. Пациентам с небольшим зобом и тиреотоксикозом легкой или средней степени тяжести назначают карбонат лития в дозе 0,3 г 3 раза в день в сочетании с приемом β-адреноблокаторов (анаприлин по 40—60 мг 3 раза в день). При больших размерах зоба, а также неэффективности терапии карбонатом лития или развитии побочных эффектов на фоне его приема назначают препараты

йода в виде раствора Люголя по 30—40 капель 3 раза в день и глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 20—30 мг/сут на 3 приема). После наступления эутиреоза через 3—4 нед. больному проводится оперативное лечение.

В отношении предупреждения агранулоцитоза у лиц, получающих тиреостатическую терапию, существует два различных подхода. Учитывая, что агранулоцитоз может развиться внезапно, а также его типичную и отчетливую клиническую картину в виде фебрильной лихорадки и признаков гнойного тонзиллита (боли в горле при глотании, увеличение небных миндалин с гнойными налетами, увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов), достаточную редкость и обратимость этого осложнения, многие исследователи считают динамический контроль за лейкоцитарной формулой у больных ДТЗ экономически неоправданным. Они полагают, что перед назначением тиреостатиков вполне достаточно разъяснить больным, принимающим мерказолил или ПТУ, возможность развития агранулоцитоза и рекомендовать им при появлении болей в горле и лихорадки прекратить прием тионамидов и срочно обратиться за помощью к врачу.

Вместе с тем собственный клинический опыт свидетельствует о том, что при назначении тионамидов у больных ДТЗ во многих случаях развитию агранулоцитоза предшествует нейтропения, прогрессирующая с различной быстротой, и своевременная отмена тионамидов в большинстве случаев позволяет предупредить развитие агранулоцитоза. По этой причине лицам, получающим тионамиды, надо систематически контролировать количество лейкоцитов в крови и показатели лейкоцитарной формулы. В период приема максимальных доз тиреостатика необходимо на 3—5-й день от начала терапии производить анализы крови, а в последующем — каждые 10 дней. При переходе на поддерживающие дозы мерказолила или ПТУ общеклиническое исследование крови производится не реже 1 раза в месяц.

В комплексной терапии ДТЗ на первом этапе (достижение эутиреоза) помимо препаратов, обладающих тиреостатическим действием, в качестве адьювантной терапии назначаются лекарственные средства различных фармакологических групп: бета-адреноблокаторы, метаболические и седативные препараты, препараты для лечения сердечной недостаточности.

Включение в современные схемы терапии ДТЗ β-адреноблокаторов способствует более быстрому устранению клинических проявлений тиреотоксикоза, особенно сердечно-сосудистых расстройств. Так, препараты этой группы уменьшают тахикардию, тремор, эмоциональную лабильность, проявления миопатии; способствуют прекращению диареи, потливости; повышают переносимость жаркой погоды. Вместе с тем β-адреноблокаторы не влияют на потребление кислорода и основной обмен, величину зоба, экзофтальм и не стабилизируют массу тела пациента. В настоящее время по-прежнему препаратом выбора является неселективный β-адреноблокатор — пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал), так как только этот препарат данной группы замедляет периферическое превращение T_4 в T_3 (Fraser T., Green D., 2001).

Дозы анаприлина составляют 60 мг/сут при легких формах заболевания и 120—180 мг/сут — при более тяжелом течении ДТЗ. После достижения эутиреоидного состояния β-адреноблокаторы отменяют. Необходимо подчеркнуть, что в случае непереносимости тиреостатиков рекомендуемую некоторыми авторами монотерапию больных ДТЗ анаприлином в качестве подготовки к оперативному

вмешательству нельзя считать корректной, так как препараты данной группы не снижают секрецию тиреоидных гормонов, а только уменьшают их влияние на β-адренорецепторы, расположенные в различных органах и тканях.

При наличии у больного бронхоспастического синдрома рекомендуется вместо анаприлина назначать блокатор кальциевых каналов — дилтиазем, одним из эффектов которого является снижение частоты сердечных сокращений. Начальная доза данного препарата составляет 120 мг (по 30 мг каждые 6 ч), которая постепенно повышается до достижения желаемого эффекта и обычно составляет 180—320 мг/сут.

При наличии признаков миокардиодистрофии в комплексную терапию больных ДТЗ обычно включают метаболические препараты (рибоксин, милдронат), а также препараты калия (панангин, аспаркам) в течение 1—2 мес. При развитии сердечной недостаточности больным ДТЗ показано назначение сердечных гликозидов, мочегонных препаратов, ингибиторов АПФ. Развитие пароксизмов фибрилляции предсердий в большинстве случаев не требует антиаритмической терапии, так как обычно является гемодинамически не значимым, а сердечный ритм восстанавливается самостоятельно после устранения тиреотоксикоза. Вместе с тем наличие у больного ДТЗ мерцательной аритмии свидетельствует о необходимости более быстрого достижения эутиреоза и дополнительного назначения с этой целью глюкокортикоидов и/или препаратов йода.

Возможность применения глюкокортикоидов для лечения ДТЗ обусловлена тем, что они снижают периферическую конверсию T_4 в T_3, а также непосредственно тормозят выделение тиреоидных гормонов в кровь. Кроме того, глюкокортикоиды обладают мембраностабилизирующим и иммунносупрессивным действием, поэтому показаниями для их применения у больных ДТЗ являются: развитие лейкопении или агранулоцитоза при приеме тионамидов (см.выше); тиреотоксикоз тяжелой степени с выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями (недостаточность кровообращения, мерцательная аритмия) и токсическим поражением печени; тиреотоксический криз.

При осложненном течении тиреотоксикоза преднизолон назначают в суточной дозе 30—40 мг с полной отменой препарата после достижения эутиреоза. Схема назначения глюкокортикоидов при развитии тиреотоксического криза представлена в соответствующем разделе настоящего пособия.

До появления в клинической практике тиреостатиков йодиды являлись основным средством лечения больных ДТЗ, однако в настоящее время они используются лишь в отдельных случаях.

Под влиянием препаратов йода снижается транспорт йода в тиреоциты и замедляется процесс органификации йода, что приводит к угнетению секреции тиреоидных гормонов (эффект Вольфа — Чайкова). Кроме того, йодид способствует инволюции и уплотнению ЩЖ. Важным свойством йодидов является то, что при их использовании происходит более быстрое, чем при назначении тиреостатических препаратов подавление тиреоидной функции (Sharp B. [et al.], 1981; Shen D.-C. [et al.], 1985). Следует отметить, что максимальный тиреостатический эффект препаратов йода сохраняется 1—2 нед., а затем постепенно «ускользает», в связи с чем они не могут использоваться для длительной терапии тиреотоксического зоба.

В клинической практике используется йодид калия (раствор Люголя, содержащий 8 мг неорганического йода в 1 капле) и йодсодержащие ренгенконтрастные вещества для проведения холецистографии — йоподат или йопонат натрия.

Показаниями для назначения препаратов йода больным диффузным токсическим зобом являются: подготовка к струмэктомии; необходимость быстрого торможения тиреоидной функции, что особенно важно при сопутствующей тиреотоксикозу тяжелой патологии со стороны сердца и подготовке лиц с тиреотоксикозом к экстренной операции на других органах; тиреотоксический криз. При использовании раствора Люголя его назначают по 30—40 капель 3 раза в день в течение 10—14 дней до предполагаемой операции. Необходимо помнить о том, что прием высоких доз йода более четырех недель может вызвать развитие йодиндуцированного тиреотоксикоза.

Препараты лития и калия перхлорат, как уже указывалось выше, в настоящее время используются редко, так как непригодны для длительного лечения больных ДТЗ из-за частого развития побочных эффектов, а также «ускользания» тиреостатического эффекта лития карбоната через 2—3 мес. от начала использования.

Назначение указанных препаратов ограничивается случаями непереносимости ПТУ и мерказолила с целью проведения подготовки к операции или назначению радиоактивного йода. Кроме того, показана эффективность приема карбоната лития у больных с йодиндуцированным тиреотоксикозом (например, при длительном приеме кордарона), когда традиционная терапия оказывается малоэффективной (Bal C. S. [et al.], 2002). Основной целью второго этапа лечения больных ДТЗ является достижение стойкой ремиссии заболевания, для чего врач принимает решение о выборе оптимального метода лечения.

Считается, что ремиссия ДТЗ носит спонтанный характер и может развиваться несколькими путями. Основным механизмом сохранения нормальной секреции тиреоидных гормонов после отмены тионамидов является значительное снижение титра тиреостимулирующих антител. В некоторых случаях для поддержания стойкого эутиреоза имеет значение деструкция части тиреоидной ткани под воздействием выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации (так называемая «сожженная» болезнь Грейвса). Кроме того, наступлению ремиссии ДТЗ способствует образование антител, блокирующих рецепторы ТТГ. В связи с тем что блокада рецепторов ТТГ препятствует их взаимодействию с тиреотропным гормоном, у таких пациентов может развиться гипотиреоз или тиреотоксикоз. Не вызывает сомнений тот факт, что чем длительнее период тиреостатической терапии, тем чаще достигается стойкая ремиссия ДТЗ. Так, показано, что через 2 года непрерывного приема тионамидов ремиссия ДТЗ достигалась в 25 % случаев, а после 11 лет лечения — в 75 % случаев (Lippe B. M. [et al.], 1987).

Показания для продолжения длительной терапии больных ДТЗ тиреостатиками в поддерживающих дозах (10 мг/сут мерказолила или 100 мг/сут ПТУ) представлены в табл. 4.18. Основной группой больных, которым назначается длительная консервативная терапия после устранения симптомов тиреотоксикоза, являются лица с впервые возникшим ДТЗ. Вместе с тем выбор такого лечения оправдан и в тех случаях, когда рецидив ДТЗ обусловлен недостаточной продолжительностью предшествующего лечения (менее 12 мес.), а также если рецидив тиреотоксикоза возник после длительного периода ремиссии и связан с конкретным провоцирующим фактором (инсоляцией, сильным стрессом и т. д.). В некоторых случаях показанием для продолжения терапии тиреостатиками после рецидива тиреотоксикоза служит отказ больного от хирургического лечения или назначения радиоактивного йода.

Необходимым условием эффективной терапии тиреостатиками, кроме того, является достаточная мотивация и дисциплинированность больного, а также сравнительно небольшие размеры зоба. Значительное, более 40 мл, увеличение ЩЖ является фактором, резко снижающим возможность достижения ремиссии заболевания. Не следует назначать длительную тиреостатическую терапию пациентам с такими тяжелыми осложнениями тиреотоксикоза, как мерцательная аритмия, токсический гепатит, а также при плохой переносимости тионамидов.

Известно, что у части больных ДТЗ длительный прием мерказолила даже в поддерживающих дозах приводит к чрезмерному подавлению тиреоидной функции и, как следствие, к гипотиреозу в сочетании с компенсаторным увеличением ЩЖ (так называемый «зобогенный» эффект мерказолила). Основным фактором риска развития указанных изменений является небольшой размер зоба.

Вместе с тем ранняя отмена тиреостатика, до наступления иммунологической ремиссии ДТЗ в виде спонтанного снижения выработки тиреостимулирующих антител, неминуемо приведет к рецидиву тиреотоксикоза. В связи с этим широко используется схема тиреостатической терапии ДТЗ, получившая название «блокируй и замещай». Согласно данной схеме, больному после достижения эутиреоидного состояния параллельно с постепенным снижением дозы тиреостатика до поддерживающей, которая принимается длительное время («блокируй»), назначают средние дозы (50—75 мкг) левотироксина с целью заместительной терапии вероятного гипотиреоза («замещай»), а также предупреждения «зобогенного» эффекта тиреостатика.

Несмотря на широкое клиническое применение данной схемы консервативной терапии ДТЗ, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства большей эффективности данной схемы по сравнению с монотерапией тионамидами в отношении достижения стойкой ремиссии ДТЗ.

Сравнительное исследование эффективности приема малых (10 мг/сут) и больших (40 мг/сут) доз метимазола показало, что при назначении больших доз наступает более быстрая нормализации тиреоидной функции, однако через 6 мес. приема препарата практически у всех больных достигается эутиреоидное состояние.

Большой практический интерес вызывает проблема продолжительности тиреостатической терапии больных ДТЗ. Исследования последних лет показали, что при проведении короткого (1,5—2 мес.) курса терапии тиреостатиками у 50—60 % пациентов в течение 1 года развивается рецидив тиреотоксикоза. Это доказывает необходимость длительной поддерживающей терапии ДТЗ.

Актуальным является вопрос, какой минимальный срок постоянной тиреостатической терапии необходим для достижения иммунологической ремиссии. До настоящего времени считалось, что чем больше продолжительность лечения, тем меньше число рецидивов болезни. Рекомендуемый большинством авторов непрерывный курс терапии мерказолилом составляет 1—2 года. Вместе с тем результаты трех крупных контролируемых исследований, проведенные в 1990—1994 гг. в различных странах, показали, что *продолжение тиреостатической терапии в течение более 9 мес. не приводит к достоверному снижению количества рецидивов ДТЗ*, составляющих в среднем 41—54 %.

Рецидив тиреотоксикоза может развиться в различные сроки, однако у 90 % больных ДТЗ — в течение первых 6 мес. после отмены тионамидов.

Высокий процент рецидивов на фоне медикаментозной терапии свидетельствует о важности установления предикторов развития рецидива тиротоксикоза.

Таблица 4.17

Факторы-предикторы развития рецидива тиреотоксикоза у больных ДТЗ

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные с заболеванием
Молодой возраст	Большой размер зоба
Курение (?)	Высокое соотношение T_3/T_4 в крови
Мужской пол	Субнормальный уровень ТТГ в крови
Наличие HLA-D3, аллель DQ A2U	Высокий титр антител к рецепторам ТТГ
Беременность	Высокий уровень тиреоглобулина при одновременном применении $L–T_4$
	Гипоэхогенность ткани железы при УЗИ

Накопленные данные позволяют выделить две группы признаков, которые оказывают влияние на частоту рецидивов ДТЗ (табл. 4.17).

К так называемым «факторам, связанным с пациентом», относятся: возраст, пол больного, развитие беременности, а также носительство отдельных генов основного комплекса гистосовместимости. Показано, что чем моложе пациент, тем выше риск рецидива. Так, у больных моложе 20 лет рецидив тиреотоксикоза возникал в 76 % случаев, тогда как у пациентов старше 40 лет данный показатель не превышал 47 %. Большему риску развития рецидива тиреотоксикоза подвержены мужчины. Возникновение беременности способствовало возникновению рецидива у половины пациенток. Согласно данным некоторых авторов, неблагоприятным фактором для рецидивирующего течения ДТЗ является курение, однако это заключение не всегда подтверждается.

К «факторам, связанным с заболеванием», относятся большие размеры зоба, некоторые особенности секреции тиреоидных гормонов, длительность сохранения подавленной секреции ТТГ, высокий титр к рецепторам ТТГ, повышенный уровень тиреоглобулина в крови у лиц, получающих сочетанную терапию (тионамид и левотироксин) ДТЗ, гипоэхогенность ткани ЩЖ при УЗИ, а также количество повторных курсов тиреостатической терапии.

Оказалось, что чем больше зоб, тем выше риск рецидива. Так, ДТЗ рецидивировал у 80 % больных с зобом III степени, у 60 % больных с зобом II степени и лишь у 40 % пациентов с зобом I степени. Кроме того, частота возникновения рецидивов зависит от исходного уровня T_3 и соотношения T_3/T_4. Так, повышение у больных ДТЗ уровня T_3 в 2,3 раза приводило к увеличению частоты рецидивов заболевания в 3 раза. Частота рецидивов ДТЗ у больных, прошедших первый курс тиреостатической терапии, составила 47 %, тогда как у лиц, получивших 2 курса, — 50, а 3 курса и более — 75 %.

Говоря о предикторах развития рецидива тиреотоксикоза у больных ДТЗ, следует подчеркнуть, что прогностическая точность каждого из перечисленных факторов не превышает 60—70 % (Schleusener H., 1989; Allannic H., 1983).

Какие показатели и как часто их надо мониторировать при проведении поддерживающего лечения тиреостатиками? Наиболее доступными и достаточно информативными показателями контроля функции ЩЖ на фоне тиреостатической терапии являются содержание в крови общих T_3 и T_4, которые рекомендуется определять каждые 4—6 нед. Необходимо отметить, что T_3 нормализуется, как правило, позже, чем T_4, тогда как уровень ТТГ может оставаться подавленным несколько месяцев после достижения эутиреоза и, что особенно важно,

даже при лабораторном гипотиреозе. Поэтому в первые месяцы лечения не следует ориентироваться на этот показатель для оценки тиреоидной функции.

Хирургическое лечение. Показаниями для оперативного лечения ДТЗ являются: рецидивирующее течение заболевания, несмотря на адекватно проводимую терапию; аллергические и токсические реакции на тиреостатики; большой размер зоба (> 40 мл); признаки компрессии зобом органов шеи; наличие узлов в щитовидной железе; отказ больных от терапии радиойодом. Выбор хирургического лечения ДТЗ по сравнению с лечением ^{131}I как альтернативным методом радикального лечения предпочтителен у больных с большими (> 60 мл) размерами зоба, а также при наличии выраженной офтальмопатии.

Противопоказаниями для оперативного лечения ДТЗ являются: инсульт или инфаркт миокарда, перенесенные менее 6 мес. назад; выраженная сердечная или легочная недостаточность; беременность в третьем триместре. Также нежелательно использовать данный вид лечения у больных, ранее перенесших оперативное вмешательство на ЩЖ в связи с высоким риском повреждения во время операции возвратных нервов и паращитовидных желез.

Оперативное лечение больных ДТЗ необходимо проводить в хирургических отделениях, специализирующихся на лечении тиреоидной патологии, а обязательным условием успешного проведения резекции щитовидной железы является наличие опыта у хирурга.

К преимуществам данного вида лечения относят высокую эффективность (около 90—95 % больных) и возможность быстрого устранения тиреотоксикоза. Основными недостатками хирургического лечения ДТЗ являются более высокая стоимость по сравнению с другими методами и необходимость подготовки больного к операции, а также возможность развития у 15—20 % больных в различные сроки после операции гипотиреоза, а у 5—10 % пациентов — рецидива тиреотоксикоза (Schwartz A. E. [et al.], 1998; Palit T. K. [et al.], 2000).

Кроме того, у части больных в послеоперационном периоде может развиться парез голосовых связок, приводящий к дисфонии различной степени выраженности или афонии из-за повреждения возвратных нервов, а также послеоперационного гипопаратиреоза вследствие травматизации или удаления околощитовидных желез. Следует отметить, что частота указанных осложнений напрямую зависит от квалификации и опыта хирурга. Так, по данным ведущих зарубежных клиник, частота специфических осложнений оперативного лечения ДТЗ не превышает 1—2 %, однако зависит от опыта хирурга и возрастает с увеличением размеров зоба и при проведении повторных вмешательств на щитовидной железе (Sugino K. [et al.], 1993; Schwartz A. E. [et al.], 1998).

Редким, но чрезвычайно грозным осложнением при резекции щитовидной железы у больных ДТЗ является тиреотоксический криз, развитие которого всегда указывает на неадекватность подготовки больного к операции.

Стандартной операцией у больных ДТЗ является субтотальная резекция ЩЖ. Вместе с тем вопрос о необходимом объеме оперативного вмешательства до настоящего времени продолжает обсуждаться. Общепринятым до последних лет подходом являлось оставление после тиреоидэктомии не более 4—8 г тиреоидной ткани. Однако в последние годы все большее число хирургов настаивает на максимально субтотальной резекции щитовидной железы, особенно у лиц с большими размерами зоба, а также с высоким уровнем тиреоидстимулирующих антител в крови. Закономерным выражением такого подхода является положе-

ние о том, что послеоперационный гипотиреоз является не осложнением, а целью оперативного вмешательства при ДТЗ. Данное мнение обосновывается достаточно высоким количеством послеоперационных рецидивов ДТЗ, а также тем, что заместительная терапия современными препаратами тиреоидных гормонов в подавляющем большинстве случаев обеспечивает высокое качество жизни прооперированных пациентов с гипотиреозом (Фадеев В. В., 2002; Miccoli P. [et al.], 1996).

Обязательным условием успешного хирургического лечения больных ДТЗ является их предоперационная подготовка, которая заключается в назначении пациентам после достижения у них эутиреоидного состояния с помощью тиреостатической терапии препаратов йода. Обычно используется раствор Люголя, который больной принимает по 3 капли 2 раза в сутки 10—14 дней перед операцией. Приемом йода достигается снижение васкуляризации, уменьшение размеров и уплотнение ЩЖ, что облегчает работу хирурга при проведении тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом. Метод основан на том, что радиоактивный йод, принятый перорально, избирательно накапливается в ЩЖ и распадается с выделением β-частиц, проникающая способность которых составляет 2 мм. Такое локальное облучение тиреоидной ткани приводит к деструкции тиреоцитов, атрофии и уменьшению размеров и функциональной активности ЩЖ. Применяется натриевая соль ^{131}I в растворе или капсулах *per os*. Чаще используется полуколичественный метод расчета доз: малые размеры ЩЖ — 5 мКи (185 МБк); средние размеры ЩЖ — 10 мКи (370 МБк); большие размеры ЩЖ — 15 мКи (555 МБк). Для лечения токсической аденомы применяются в 2 раза большие дозы. Как показали масштабные исследования, указанные дозы ^{131}I безопасны и не увеличивают частоты развития онкологических заболеваний, в том числе и ЩЖ (Burch H. B. [et al.], 2001; Bonnema S. J. [et al.], 2004).

Применение данного метода лечения ДТЗ в России и зарубежных странах существенно отличается. Так, в США радиойодтерапия является методом первого выбора и применяется примерно у 70 % больных с впервые выявленным ДТЗ, а медикаментозная терапия проводится только лицам с тиреотоксикозом легкой степени, пациентам, которые отказываются от приема ^{131}I, а также имеющим противопоказания к лечению радиоактивным йодом. В нашей стране данный метод, к сожалению, пока не получил широкого распространения в связи с ограниченной возможностью проведения данного вида терапии лишь в отдельных лечебных учреждениях, основным из которых является медицинский рентгено-радиологический научный центр РАМН (г. Обнинск Калужской обл.).

Основные показания к лечению ^{131}I больных ДТЗ соответствуют показаниям для хирургического лечения данного заболевания. В отличие от оперативного вмешательства радиойодтерапия является методом выбора для пожилых больных и пациентов с тяжелой кардиальной и другой соматической патологией, а также для пациентов с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза.

Нежелательно использовать лечение ^{131}I у больных с большим зобом (более 60 мл) в связи с возможным риском рецидива и необходимостью использования высоких доз йода. Кроме того, не следует назначать радиойод лицам, у которых ДТЗ сочетается с выраженной офтальмопатией, так как согласно данным ряда авторов, это может привести к утяжелению течения этого заболевания, особенно у курильщиков.

Следует отметить, что данный метод лечения противопоказан беременным и кормящим женщинам. Кроме того, женщинам детородного возраста рекомендуется использовать контрацептивы для предупреждения наступления беременности в течение 1 года, а мужчинам — в течение 4 мес. после радиойодтерапии.

К преимуществам радиойодтерапии ДТЗ относятся: безопасность, возможность применения у детей, относительно невысокая стоимость, возможность повторного применения, отсутствие ограничений по использованию пациентами преклонного возраста и лицами с любой сопутствующей патологией. Кроме того, во многих случаях перед терапией ^{131}I нет необходимости добиваться эутиреоза, за исключением тех случаев, когда у больного имеется тяжелый тиреотоксикоз, зоб больших размеров или выраженная патология со стороны сердечно-сосудистой системы.

К недостаткам терапии радиоактивным йодом относят развитие у подавляющего большинства больных гипотиреоза. В зависимости от дозы гипотиреоз развивается у 10—20 % пациентов в первый год и далее у 5 % больных ежегодно.

За 5—7 дней перед введением ^{131}I больному ДТЗ должны быть отменены тиреостатики, а также проведена оценка йодпоглотительной функции ЩЖ.

Необходимый тиреостатический эффект обычно достигается не ранее чем через 2—3 мес. после введения радиоактивного йода, поэтому этот период времени больные получают тиреостатическую терапию. Через 10—14 дней после введения йода часто развивается лучевой тиреоидит, признаками которого являются усиление признаков тиреотоксикоза, что может потребовать кратковременного назначения бета-адреноблокаторов.

Очевидно, что показания к использованию данного метода в нашей стране должны расширяться. Сравнительная оценка различных методов лечения ДТЗ с целью достижения стойкой ремиссии заболевания приведена в табл. 4.18.

При своевременном лечении прогноз больных ДТЗ благоприятный. Основными причинами смертности пациентов с ДТЗ являются тиреотоксический криз, застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболические и инфекционные осложнения. Факторами, ухудшающими прогноз заболевания, являются пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология и развитие фибрилляции предсердий.

Тиреотоксический криз. Крайне опасным, часто фатальным, осложнением тиреотоксикоза является тиреотоксический криз, практически во всех случаях указывающий на неадекватное лечение больного с тяжелым тиреотоксикозом. Наиболее частой причиной тиреотоксического криза является операция на щитовидной железе, проводимая без предварительного достижения эутиреоидного состояния у больного. У пациентов с тяжелым тиреотоксикозом в редких случаях к развитию данного осложнения могут привести терапия радиойодом без необходимой подготовки тиреостатиками, острое инфекционное заболевание, физическая или психоэмоциональная травма, беременность и роды, хирургические вмешательства, развитие острых метаболических расстройств, острых соматических заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт) и даже грубая пальпация щитовидной железы.

Патогенетической основой тиреотоксического криза является быстрое поступление в кровь больших количеств и повышение свободных фракций тиреоидных гормонов, что объясняется уменьшением связывающей способности крови. Существует гипотеза, что в основе этого осложнения ДТЗ лежит резкое уве-

Таблица 4.18

Сравнительная оценка применения различных методов лечения ДТЗ

Критерий	Тиреостатики	Радиойод	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии	30—40 %	80—95 %	> 95 %
Достижение эутиреоза	2—4 нед.	4—8 нед.	Сразу тиростатиками
Развитие гипотиреоза	15 % спустя 15 лет	У большинства (10—20 % в первый год, далее у 5 % в год)	Варьирует, но примерно столько же, сколько после ^{131}I
Побочные эффекты	5 % — малые; < 1 % — тяжелые	< 1 %	1—2 %
Небходимость подготовки к лечению	Нет	У части больных	Есть
Недостатки и преимущества у больных с большим зобом	Высокий риск рецидива	Необходимо введение большей дозы	Быстрый эффект
Ограничения	Аллергические реакции, лейкопении, низкая комплаентность больного	Беременность, дети	Наличие сопутствующей кардиальной и соматической патологии, преклонный возраст
Течение офтальмопатии	Не оказывает эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Не оказывает эффекта и нет доказательств того, что способствует ремиссии
Рекомендации по использованию у беременных	Режим титрации дозы	Противопоказано	Возможно во втором триместре
Рекомендации по использованию у детей	Лечение первого выбора	Лечение третьего выбора	Лечение второго выбора
Рекомендации по использованию у лиц с сопутствующей тяжелой кардиальной патологией	Лечение выбора	Не рекомендуется	

личение под влиянием триггерного механизма чувствительности к эндогенным катехоламинам.

К патогенетическим механизмам развития тиреотоксического криза относят острую сердечно-сосудистую, надпочечниковую и печеночную недостаточность, нарушение микроциркуляции (активация калликреин-кининовой системы), токсическую энцефалопатию.

Тиреотоксический криз проявляется нарастающим психическим возбуждением, выраженной мышечной слабостью, вплоть до прострации, резким тремором конечностей, гипертермией, тахикардией выше 120 уд/мин, гипотонией. Течение криза нередко осложняется присоединением мерцательной аритмии, острой сердечно-сосудистой недостаточности по правожелудочковому типу. Со стороны желудочно-кишечного тракта характерными симптомами являются боли в животе, тошнота, рвота, диарея, желтуха.

Дальнейшее прогрессирование данного осложнения приводит к нарастанию психоневрологической симптоматики. Появляется нарушение ориентировки,

спутанность сознания с последующим развитием коматозного состояния. Установлению правильного диагноза способствуют данные анамнеза о существовании у больного тиреотоксического зоба, данные о воздействии провоцирующих факторов, характерная клиническая симптоматика.

Основные направления интенсивной терапии тиреотоксического криза включают: устранение (по возможности) причин возникновения криза, торможение синтеза и освобождения тиреоидных гормонов, а также их периферической конверсии (тионамиды, препараты йода, глюкокортикоиды); блокаду периферических эффектов тиреоидных гормонов (бета-адреноблокаторы); регидратацию и коррекцию электролитных нарушений; выведение избытка тиреоидных гормонов из циркуляции; симптоматическую терапию.

Назначают тиреостатики группы тионамидов: по 60 мг мерказолила (600 мг ПТУ) сразу и в последующем по 30 мг (300 мг ПТУ) каждые 6 ч до суточной дозы 180 мг (1800 мг ПТУ) перорально или через назогастральный зонд. После улучшения состояния указанные дозы за 5—7 дней снижают до средних терапевтических (30—40 мг/сут мерказолила или 300—400 мг/сут ПТУ), которые больной продолжает принимать до достижения эутиреоза. Через 3—4 нед. дозы тиреостатиков постепенно снижают до поддерживающих (10 мг/сут мерказолила или 100 мг/сут ПТУ). Крайне важно, чтобы тиреостатические препараты были даны *не менее чем за 1 ч до назначения препаратов йода*, так как в противном случае действие их будет ослаблено, а после отмены может произойти усиление секреции тиреоидных гормонов.

Из препаратов йода можно использовать раствор Люголя по 8—10 капель каждые 6—8 ч или натрия йоподат по 0,5 г 2 раза в день (перорально или через назогастральный зонд) или йодид натрия внутривенно медленно по 10 мл 10 % раствора каждые 8 ч. Указанные препараты отменяются после стабилизации метаболических процессов (обычно через 24—48 ч).

Глюкокортикоиды при тиреотоксическом кризе назначаются парентерально. Рекомендуется внутривенное введение каждые 6—8 ч одного из препаратов данной группы, исходя из расчета: гидрокортизона гемисукцинат — в дозе 100—300 мг/сут; преднизолона — в дозе 40—60 мг/сут; дексаметазона — в дозе 4—8 мг/сут. Глюкокортикоиды не вводятся при тяжелых инфекционных заболеваниях. После стабилизации состояния доза глюкокортикоидных гормонов постепенно снижается до полной отмены в течение 3—5 дней.

Препаратом выбора из β-адреноблокаторов для лечения тиреотоксического криза является пропранолол (анаприлин, обзидан), который вводится внутривенно медленно со скоростью 1 мг/мин (общая доза не более 0,15 мг/кг) каждые 6 ч (до 300—600 мг/сут) под строгим контролем ЧСС и уровня АД. Бета-адреноблокаторы не назначаются при гипотонии. После улучшения состояния больного переходят на пероральный прием пропранолола в дозе 60—120 мг/сут, которую принимают до достижения больным эутиреоза.

С целью коррекции водно-электролитного баланса больным с тиреотоксическим кризом проводится внутривенная инфузия охлажденного 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора NaCl в количестве 2—6 л в сутки под контролем ЦВД для ликвидации гипертермии и обезвоживания. При необходимости назначаются препараты калия.

По возможности с целью выведения избытка тиреоидных гормонов из циркуляции применяются различные методы эфферентной терапии (гемосорбция, плазмаферез, перитонеальный диализ).

При инфекционном процессе больному назначают антибиотики широкого спектра, а с целью уменьшения нервно-психического возбуждения — седативные средства (препарат выбора — фенобарбитал, ускоряющий метаболизм и инактивацию тиреоидных гормонов). При развитии сердечной недостаточности используются сердечные гликозиды, диуретики, а также препараты, улучшающие метаболизм миокарда, оксигенотерапия. При гипертермии рекомендуются влажные обертывания, так как прием жаропонижающих средств (аспирина, амидопирина) из-за возможного утяжеления течения тиреотоксикоза противопоказан.

4.3. АУТОИММУННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Аутоиммунная офтальмопатия (АОП) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с вовлечением в патологический процесс глазного яблока, который характеризуется развитием экзофтальма различной степени выраженности и ограничением подвижности глазных яблок, а в тяжелых случаях — патологическими изменениями роговицы и диска зрительного нерва. Аутоиммунная офтальмопатия часто ассоциируется с диффузным токсическом зобом, но может возникать при аутоиммунном тиреоидите, а также у больных без тиреоидной патологии.

По данным различных авторов, частота АОП в сочетании с ДТЗ составляет от 5 до 20 %. Применение современных методов диагностики аутоиммунной офтальмопатии позволило установить, что у больных ДТЗ распространенность этого заболевания более высокая и составляет около 50 %, а 90 % всех случаев АОП диагностируется на фоне ДТЗ.

Аутоиммунной офтальмопатией чаще страдают мужчины. В некоторых работах показано, что частота развития АОП существенно возрастает при использовании в лечении ДТЗ радоактивного йода, в то время как хирургическое лечение и медикаментозная терапия не являются факторами риска развития АОП у этой категории больных. Аутоиммунную офтальмопатию необходимо отличать от глазных симптомов, описанных выше и являющихся частью синдрома тиреотоксикоза.

В настоящее время не существует единой теории патогенеза АОП. Учитывая тесную связь АОП с ДТЗ, а также случаи спонтанной ремиссии АОП на фоне устранения тиреотоксикоза, можно предположить, что антитиреоидные антитела, которые часто выявляются у больных ДТЗ, перекрестно реагируют с тканями орбиты. По мнению других авторов, АОП является самостоятельным аутоиммунным заболеванием с преимущественным поражением ретробульбарной клетчатки и глазных мышц. Об этом свидетельствует и тот факт, что в 5—10 % случаев АОП развивается у лиц без тиреоидной патологии (эутиреоидная болезнь Грейвса). У части больных АОП были обнаружены антитела к мембранам глазодвигательных мышц, стимулирующие рост миобластов. Кроме того, у всех пациентов с АОП выявляются антитела к фибробластам и жировой ткани орбиты, которые считаются маркерами АОП.

Вопрос о первичной антигенной мишени у больных АОП до настоящего времени окончательно не решен. Большинство исследователей считают, что основным субстратом воздействия антител при АОП является ретробульбарная клетчатка. Образование адгезирующих молекул и экспрессия HLA-DR на фибробластах и эндотелии сосудов жировой ткани приводит к инфильтрации ретробульбарных тканей лимфоцитами и запуску иммунных реакций.

Существует определенная взаимосвязь между развитием АОП и носительством HLA-антигенов. Однако установленная популяционная гетерогенность иммунологических маркеров АОП с ассоциацией данного заболевания с антигенами HLA-B8, -Dpw2, -A2, -DR4, -DR3 дает основание предполагать важную патогенетическую роль факторов внешней среды в развитии указанного заболевания.

Целым рядом авторов отмечена взаимосвязь между тяжестью АОП и курением, что объясняется иммунотропным и зобогенным воздействием никотина. Предполагается, что тиоцианаты табачного дыма вызывают деструкцию тиреоидной ткани, на что указывает повышенный уровень тиреоглобулина у курильщиков. Попадание в кровь аутоантигенов ЩЖ способствует повышению выработки антитиреоидных антител и прогрессированию аутоиммунного процесса. В качестве других возможных этиологических факторов развития АОП рассматриваются ионизирующая радиация, вирусный и бактериальный факторы.

Единой классификации АОП не существует. В отечественной литературе чаще всего выделяют три стадии заболевания:

Первая (*легкая*) *стадия* — экзофтальм составляет 16—18 мм, имеется припухлость век при отсутствии нарушений со стороны конъюнктивы и функции глазодвигательных мышц.

Вторая стадия (*средней тяжести*) — экзофтальм составляет 18—21 мм, выявляется сопутствующий конъюнктивит, легкое или умеренное нарушение функции глазодвигательных мышц.

Третья (*тяжелая*) *стадия* — экзофтальм превышает 21 мм, имеется нарушение смыкания век с изъязвлением роговицы, стойкая диплопия, резко выраженные нарушения функции глазодвигательных мышц, развитие атрофии зрительных нервов.

Следует отметить, что использование в данной классификации точных значений степени экзофтальма является не совсем корректным в связи с отсутствием единой стандартизованной методики оценки выраженности экзофтальма, а также существования национальных и расовых различий степени физиологического проптоза.

В зарубежной литературе используется классификация АОП, которая называется NOSPECS (табл. 4.19). Согласно мнению многих авторов, занимающихся данной проблемой, тяжесть и активность АОП не являются тождественными понятиями. Для оценки тяжести офтальмопатии используются такие критерии, как степень проптоза, а также выраженность диплопии и нейропатии (табл. 4.20).

В отношении оценки степени активности АОП предложено использовать балльную систему с определением наиболее важных субъективных и объективных показателей, характеризующих данное заболевание. При этом для подсчета баллов учитываются 7 симптомов: спонтанная ретробульбарная боль, боль при движении глазных яблок, покраснение век, инъецированность сосудов коънюнктивы, хемоз, отек слезного сосочка, утолщение или отек параорбитальных тканей. Каждый симптом оценивается как один балл и при определении степени активности учитывается сумма баллов. Когда суммарное количество баллов у больного превышает 4, АОП считается активной.

Клиника. Обычно АОП развивается подостро: у больного появляется чувство давления в глазных яблоках, ощущение инородного тела (или «песка») в конъюнктиве, слезотечение, светобоязнь. При осмотре отмечается экзофтальм

Таблица 4.19

Классификация аутоиммунной офтальмопатии NOSPECS (1977)

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (N)	Отсутствие патологических изменений со стороны глаз	—
1 (O)	Ретракция верхнего века:	
	a	Незначительно выражен
	b	Умеренно выражен
	c	Резко выражен
2 (S)	Изменение мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюнктивы):	
	a	Незначительно выражено
	b	Умеренно выражено
	c	Резко выражено
3 (P)	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок):	
	a	Незначительно выражен (3—4 мм больше нормы)
	b	Умеренно выражен (5—7 мм больше нормы)
	c	Резко выражен (8 мм)
4 (E)	Поражение мышц орбиты:	
	a	Диплопия без ограничения движений глазных яблок
	b	Ограничение движения глазных яблок
	c	Фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)	Поражение роговицы:	
	a	Сухость
	b	Изъязвления
	c	Помутнение, некроз, перфорация
6 (S)	Поражение зрительного нерва:	
	a	Незначительно выражено (острота зрения 1,0—0,3)
	b	Умеренно выражено (острота зрения 0,3—0,1)
	c	Резко выражено (острота зрения менее 0,1)

Таблица 4.20

Оценка степени тяжести АОП

Тяжесть АОП	Показатель		
	Проптоз (мм)	Диплопия	Нейропатия зрительного нерва
Легкая	19—20	Преходящая	Субклиническая
Средней тяжести	21—23	Непостоянная	Острота зрения 0,5—0,8
Тяжелая	Более 23	Постоянная	Острота зрения менее 0,5

(у 10 % больных экзофтальм развивается с одной стороны), периорбитальный отек, покраснение и инъецированность конъюнктивы и ее отек (хемоз); в тяжелых случаях наблюдаются несмыкание век и изъязвление роговицы. При поражении зрительного нерва отмечаются снижение остроты зрения, нарушение восприятия цвета, сужение полей зрения, отек диска зрительного нерва.

Воспаление и отек глазодвигательных мышц вызывает нарушение их функции (прежде всего, медиальной прямой и нижней прямой мышцы), что приводит к амблиопии, диплопии, косоглазию, нарушению конвергенции, затруднению взора вверх, ограничению взора.

Диагностика. Больные АОП должны наблюдаться и обследоваться совместно офтальмологом и эндокринологом. Эндокринолог должен уточнить состояние тиреоидной функции с помощью оценки уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови, а также определить структурные и морфометрические особенности ЩЖ с помощью УЗИ.

Офтальмолог проводит экзофтальмометрию, офтальмоскопию, оценивает поля зрения. Важная роль в диагностике АОП принадлежит специальным методам исследования: эхографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии орбит, которые позволяют оценить форму и размеры ретробульбарного пространства (которое при АОП увеличивается на 50 % и более), толщину глазодвигательных мышц и их плотность. При выраженной АОП прямые глазодвигательные мышцы утолщаются до 7—7,5 мм (в норме 4—4,5 мм), для отечного экзофтальма характерно снижение, а для стадии фиброза, напротив, увеличение плотности мышц. Кроме того, с помощью данных методов визуализации можно исключить другие причины экзофтальма и компрессии зрительного нерва (новообразования орбиты, сосудистую патологию и др.), что особенно важно при одностороннем процессе.

В последние годы для уточнения стадии АОП используют сцинтиграфию с аналогами соматостатина. Больному проводят сцинтиграфию через 4 и 24 ч после внутривенного введения 110 МБк октреоскана. У пациентов с активной фазой АОП и у нелеченных больных отмечается более высокий захват радиофармпрепарата по сравнению со здоровыми людьми.

Определенное значение для оценки активности АОП имеет исследование экскреции гликозаминогликанов с мочой, так как у больных АОП происходит накопление в ретробульбарной ткани гликозаминогликанов, которые в процессе метаболизма в повышенном количестве выводятся через почки. Следует иметь в виду, что при наличии у пациента сопутствующей патологии, протекающей с деструкцией соединительной ткани (остеоартроз, артриты, миопатия и т. д.), можно получить ложноположительные результаты.

Лечение. Несмотря на активную разработку вопросов терапии данного заболевания, его результаты по-прежнему нельзя признать удовлетворительными. Согласно исследованиям, улучшения течения заболевания удается добиться лишь в 30 % случаев, стабилизация патологического процесса отмечается в 60 % случаев, а у 10 % больных имеет место прогрессирование болезни.

Основным принципом лечения больных АОП является дифференцированный подход к выбору метода лечения в соответствии с тяжестью и активностью офтальмопатии. Обязательным условием успешного лечения АОП является достижение у больного эутиреоидного состояния. Следует помнить, что развитие

гипотиреоза является фактором риска прогрессирования АОП, поэтому больным ДТЗ с повышенным уровнем ТТГ в обязательном порядке к лечению добавляется левотироксин с заместительной целью.

К немедикаментозным методам, которые используются при лечении всех без исключения больных АОП, относятся: ношение солнцезащитных очков при фотофобии, использование искусственных слез или специальных гелей при высыхании роговицы глаз. Применение глазных капель, содержащих β-адреноблокаторы, позволяет уменьшить ретракцию верхнего века и снизить внутриглазное давление при глаукоме. Больным с лагофтальмом для профилактики высыхания роговицы в ночные часы рекомендуют использовать специальную увлажненную ленту на глаза. Полезным считается возвышенное положение головного конца кровати, ограничение поваренной соли в пище и воде. Кроме того, рекомендуется прекратить или существенно ограничить курение. Важно подчеркнуть, что лечение больных с нетяжелыми формами АОП ограничивается вышепречисленными мероприятиями. При среднетяжелом и тяжелом течении АОП применяются патогенетическая медикаментозная терапия, телегаммaтерапия и хирургическое лечение.

Основным препаратами патогенетической терапии АОП являются глюкокортикоиды, которые используются для этих целей более 40 лет. Глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, так как нормализуют функцию Т- и В-лимфоцитов, снижают активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, ингибируют высвобождение медиаторов воспалительного процесса, включая цитокины. Кроме того, глюкокортикоиды снижают синтез глюкозаминогликанов и секрецию орбитальных фибробластов.

В зависимости от клинической ситуации глюкокортикоиды могут использоваться перорально, внутривенно и ретробульбарно. Больным со среднетяжелой формой АОП и высокой степенью активности обычно назначаются высокие дозы преднизолона перорально (60—100 мг/сут или 1 мг/кг массы тела), разделенные на три приема. Указанные дозы больной принимает около 2—3 нед. с последующей постепенной отменой в течение 3—4 мес. Положительный эффект такой терапии, по данным различных авторов, наблюдается в среднем у 60—63 % больных АОП.

Для лечения больных с тяжелой формой АОП и высокой активностью, а также лиц при отсутствии эффекта от перорального приема преднизолона в последние годы широко используется пульс-терапия метилпреднизолоном, который назначается в дозе 0,5—1,0 г внутривенно капельно 2—3 раза с разными интервалами (обычно через 2—3 дня). В дальнейшем пациента переводят на пероральный прием ГК в дозе 40—60 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы. Согласно данным литературы, положительный результат у больных АОП при внутривенном введении высоких доз глюкокортикоидов составляет в среднем 77 %.

При умеренно выраженной АОП до недавнего времени достаточно часто применялось ретробульбарное введение глюкокортикоидов по схеме: дипроспан или целестон 0,5—1,0 мл ретробульбарно в каждую орбиту 1 раз в 7—10 дней 3—4 раза на курс лечения. В настоящее время считается, что ретробульбарное применение глюкокортикоидов недостаточно эффективно (всего в 25 % случаев) и сопряжено с риском развития таких осложнений, как нарушение функции глазодвигательных мышц, повреждение глазного яблока, образование гематом

орбиты. По этой причине использование данного вида лечения ограничивается случаями умеренно выраженной АОП у больных с противопоказаниями для проведения системной терапии глюкокортикоидами, к которым относятся язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит, артериальная гипертензия, тромбофлебиты, нарушение свертываемости крови, онкологические и психические заболевания.

При стероидорезистентных формах АОП, когда при отмене или снижении дозы преднизолона до 10—15 мг/сут вновь усиливаются симптомы заболевания, требуются увеличение дозы и пролонгация курса лечения. В таких ситуациях рекомендуется проведение плазмафереза, при котором из организма удаляется часть плазмы с последующим замещением ее свежезамороженной донорской плазмой.

Лечебное действие данного метода основано на том, что с плазмой из кровотока выводятся антитела и другие факторы, участвующие в развитии аутоиммунного и воспалительного процессов. Обычно проводят 2—3 операции плазмафереза с интервалом в 3—4 дня. Вместе с тем клиническая эффективность плазмафереза у больных АОП еще требует подтверждения.

К методам лечения, эффективность которых у больных АОП также пока не доказана, относится назначение циклоспорина и азатиоприна. Среди современных методов терапии АОП следует указать использование аналогов соматостатина, основанное на том, что мягкие ткани орбиты и глазодвигательные мышцы содержат рецепторы к соматостатину, а одним из возможных медиаторов патологического процесса является инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1). Октреотид (сандостатин) назначают по 100 мкг 3 раза в день подкожно на протяжении 3 мес. В настоящее время считается перспективным применение длительно действующих аналогов октреотида — сандостатина ЛАР, который вводится 1 раз в месяц, или соматулина, назначаемого 3 раза в месяц.

При тяжелой и быстропрогрессирующей АОП, а также в случае неэффективности использования глюкокортикоидов хороший эффект можно получить при проведении дистанционной телегаммaтерапии орбит с прямых и боковых полей с защитой переднего отрезка глаза. Рентгенотерапия оказывает антипролиферативное, противовоспалительное действие и способствует снижению образования цитокинов и секреторной активности фибробластов. Наилучшие результаты в сочетании с безопасностью отмечены при назначении малых доз облучения (разовая доза 75—200 Р ежедневно или через день, курсовая 16—20 Гр). Оптимальным является сочетание лучевой терапии с глюкокортикоидами. Эффективность рентгенотерапии следует оценивать в течение 2 мес. после окончания лечения.

Хирургическое лечение больных АОП проводят в неактивной фазе заболевания на стадии фиброзирования или, реже, при быстропрогрессирующем (злокачественном) отечном экзофтальме. Среди хирургических вмешательств при АОП выделяют: операции на веках в связи с поражениями роговицы и/или ретракцией век; корригирующие операции на глазодвигательных мышцах (при диплопии, косоглазии, псевдоретракции верхнего века, поражениях роговицы, не обусловленных протрузией глазного яблока); декомпрессию орбит для устранения сдавления зрительного нерва.

4.4. ТИРЕОИДИТЫ

Тиреоидиты включают группу болезней ЩЖ воспалительной природы, которые существенно различаются по частоте, этиологии, патогенезу, течению и влиянию на тиреоидную функцию. Наиболее часто встречаются аутоиммунный и послеродовый тиреоидит, тогда как острый гнойный и фиброзирующий тиреоидит наблюдаются чрезвычайно редко.

В настоящее время принята следующая классификация тиреоидитов:

1) неаутоиммунные, включающие инфекционные (бактериальный, грибковый) и подострый;

2) аутоиммунные, к которым относятся хронический лимфоматозный и послеродовый;

3) прочие тиреоидиты, в числе которых радиационный, параканкрозный, травматический, фиброзирующий.

Таблица 4.21

Синонимы названий различных тиреоидитов

Тиреоидит (основной термин)	Синонимы
Острый гнойный	Острый, гнойный, острый бактериальный
Подострый	Тиреоидит (зоб) де Кервена, гранулематозный, вирусный, гигантоклеточный
Послеродовый	Безболевой, подострый лимфоцитарный, молчащий, лимфоцитарный со спонтанно разрешающимся тиреотоксикозом
Аутоиммунный	Тиреоидит (зоб) Хасимото, хронический лимфоцитарный, хронический негнойный, лимфоматозная струма
Хронический фиброзный	Фиброзно-инвазивный, тиреоидит (зоб, струма) Риделя, фиброзирующий, деревянистый

Так как тиреоидиты в клинической практике встречаются давно, в литературе и до настоящего времени используются различные синонимы основных форм воспалительных заболеваний ЩЖ, которые приведены в табл. 4.21.

4.4.1. Острый гнойный тиреоидит

Этиология. Острый гнойный тиреоидит является весьма редким заболеванием, которое вызывается пиогенным стрептококком, золотистым стафилококком или пневмококком. Описаны случаи острого гнойного тиреоидита, обусловленные такими возбудителями, как кишечная палочка, сальмонелла, грибковая микрофлора. Инфекционный процесс может возникнуть в результате прямого попадания возбудителя в ткань ЩЖ при травме, но чаще развивается при гематогенном или лимфогенном распространении из гнойных очагов другой локализации среди ослабленных больных. Острый тиреоидит наблюдался также у пациентов при пороках развития ЩЖ — щитовидно-язычной кисте или щитовидно-язычном свище.

Клиника. Первыми симптомами заболевания являются боль и отек в области передней поверхности шеи. Боль часто иррадиирует в ухо или нижнюю челюсть, усиливается при глотании и поворотах головы. В дальнейшем отмечается увеличение всей или одной из долей ЩЖ, с очаговой гиперемией кожи. Характерными признаками острого гнойного заболевания являются ознобы и феб-

рильная лихорадка. При пальпации выявляются резкая болезненность в области ЩЖ, болезненные и увеличенные шейные и подчелюстные лимфоузлы. Позднее, при формировании тиреоидного абсцесса, начинает определяться очаг флуктуации. Болезнь может длиться от одного до нескольких месяцев. В случае неблагоприятного течения острого тиреоидита заболевание может осложняться флегмоной шеи, гнойным медиастенитом, сепсисом, аспирационной пневмонией.

Диагностика. Типичными лабораторными изменениями являются выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокая СОЭ, повышение «воспалительных» показателей: СРБ, сиаловых кислот, фибриногена. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови обычно не изменяется, хотя в некоторых случаях повышается уровень общего T_4. При УЗИ в случае абсцедирования в ЩЖ выявляется одно или несколько очаговых образований с элементами деструкции (анэхогенные участки), при сцинтиграфии участки абсцедирования не поглощают изотоп и проявляются в виде одного или множественных «холодных» очагов. При наличии очага флуктуации проводят его пункцию с последующим посевом гнойного содержимого для выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

Кроме острого тиреоидита, боли и припухлость в области передней поверхности шеи могут наблюдаться при таких заболеваниях, как подострый тиреоидит, кровоизлияние в узел или кисту ЩЖ, быстрорастущее новообразование ЩЖ, флегмона шеи, инфицированная киста щитовидно-язычного протока. От негнойных заболеваний ЩЖ подострый тиреоидит отличается признаками местного воспаления (локальный отек и гиперемия), локальный очаг флуктуации при абсцедировании, выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а тиреоидную локализацию гнойного процесса при остром тиреоидите можно установить с помощью УЗИ или КТ.

Лечение. Так как гнойный процесс может распространиться в средостение, что резко ухудшит течение болезни, лечение необходимо начинать как можно раньше и проводить его активно в условиях отделения гнойной хирургии. При формировании абсцесса ЩЖ проводят его вскрытие и дренирование. Больному вводятся антибиотики широкого спектра внутримышечно или внутривенно, к которым чувствителен возбудитель. После излечения оценивают функцию ЩЖ, при развитии гипотиреоза назначают заместительную терапию.

4.4.2. Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит (ПТ) ассоциируется с вирусной инфекцией, характеризуется развитием воспалительного деструктивного процесса в ЩЖ и сопровождается преходящим тиреотоксикозом с постепенным восстановлением тиреоидной функции после выздоровления. Впервые ПТ был описан де Кервеном в 1904 г. Заболевание склонно к рецидивам, встречается преимущественно у людей от 30 до 50 лет, при этом женщины болеют в 3—5 раз чаще, чем мужчины, больше распространено в странах с теплым и жарким климатом, и особенно в летний период. В структуре тиреоидных заболеваний доля ПТ составляет менее 5 %.

Этиология и патогенез. Основной причиной развития подострого тиреоидита считается вирусная инфекция (вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, вирус Эпштейна — Барр, ECHO-вирусы, вирусы гриппа). Связь данного заболевания с вирусами подтверждает наличие в крови больных

противовирусных антител, а также развитие подострого тиреоидита через 4—6 нед. после перенесенных ОРВИ, гриппа, кори или паротита.

Установлена генетическая предрасположенность к ПТ, о чем свидетельствует связь заболевания с носительством антигена HLA-Bw35, который выявляется более чем у 72 % больных. Кроме того, установлено, что носительство данного антигена увеличивает риск развития ПТ в 6 раз.

Патогенез ПТ изучен недостаточно. Считают, что при попадании вируса в тиреоциты развивается воспалительная реакция (обычно в какой-то части одной из долей ЩЖ), которая вызывает разрушение тиреоидного эпителия, деструкцию и дегенерацию фолликулов. При этом в кровь попадает определенное количество находящихся в фолликулах тиреоидных гормонов, что вызывает тиреотоксикоз «утечки». В начале заболевания наблюдается инфильтрация тиреоидной ткани нейтрофилами и гистиоцитами, формирующими гигантские (псевдогигантские) клетки, скопления которых образуют гранулемы. В более поздней фазе заболевания нейтрофилы заменяют лимфоциты, в пораженном участке железы развивается ограниченный фиброз. В связи с отеком, воспалением и уменьшением объема функционирующей тиреоидной ткани в период ранней реконвалесценции в течение 1—2 мес. может развиться гипотиреоз легкой степени, однако в дальнейшем в подавляющем числе случаев функциональное состояние ЩЖ в полной мере восстанавливается.

Клиника. В течении заболевания можно выделить несколько стадий: продромальных изменений, острую (тиреотоксическую), эутиреоидную, гипотиреоидную и стадию выздоровления. Развитию заболевания часто предшествуют продромальные явления: недомогание, повышенная утомляемость, мышечные боли, желудочно-кишечные расстройства, которые длятся 1—2 нед. В острую фазу заболевания появляется основной симптом — боль (обычно односторонняя) на передней поверхности шеи, которая иррадиирует в нижнюю челюсть или в ухо с той же стороны и усиливается при глотании и поворотах головы. У некоторых больных ПТ развивается дисфагия, осиплость голоса. В большинстве случаев развивается лихорадка, чаще субфебрильная, с периодическим повышением температуры до фебрильных цифр. При развитии тиреотоксикоза больных беспокоят повышенная эмоциональность, плаксивость, сердцебиение, чувство жара, потливость.

При осмотре больного ПТ обычно отмечается увеличение размеров и болезненность ЩЖ при пальпации. Измененная доля ЩЖ при одностороннем процессе определяется как плотное, неоднородное, «бугристое» образование. У части больных указанные изменения определяются в обеих долях. В некоторых случаях отмечаются уплотнение, диффузное увеличение и болезненность ЩЖ при пальпации. Регионарные лимфоузлы обычно не увеличиваются. Примерно у половины пациентов выявляются нерезко выраженные признаки тиреотоксикоза: тахикардия, тремор, теплые и влажные кожные покровы и т. д.

Диагностика. При лабораторном обследовании обнаруживают значительное повышение СОЭ (обычно 40—50 мм/ч и выше) на фоне нормального или слегка повышенного количества лейкоцитов без лейкоцитарного сдвига. У некоторых больных может выявляться нормохромная анемия легкой степени. Содержание в крови тиреоидных гормонов в острой стадии болезни может быть различным и зависит от распространенности и выраженности воспалительного процесса в ЩЖ. Примерно у 50 % больных в начальной стадии болезни отмечается умеренное од-

новременное повышение уровня T_3 и T_4 на фоне сниженного содержания в крови ТТГ. При этом важным в дифференциально-диагностическом отношении является сохранение такого же, как и в тиреоидных фолликулах ЩЖ, соотношения T_3 и T_4, составляющего примерно 1 : 20 (Grunenberger F. [et al.], 1998).

У большинства пациентов отмечается в течение нескольких недель от начала заболевания повышение титра антитиреоидных антител (антитела к ТГ и ТПО) в крови, что объясняется аутоиммунной реакцией в ответ на попадание в периферическую кровь тиреоглобулина вследствие деструкции фолликулов. Антитиреоидные тела исчезают при адекватной терапии через несколько месяцев после начала заболевания.

В большинстве случаев диагностика ПТ не требует оценки захвата радиойода ЩЖ, но в трудных диагностических ситуациях проведение данного исследования необходимо для уточнения причины тиреотоксикоза. Для больных ПТ в начальной фазе заболевания характерно снижение поглощения радиойода вследствие разрушения тиреоидного эпителия, которое за 24 ч не превышает 3—4 % от введенной дозы препарата (Ross D. S., 1998).

Специфических ультразвуковых признаков ПТ не существует, однако это заболевание характеризуется наличием в паренхиме ЩЖ крупных очагов разрежения, соответствующих области воспалительных изменений, которые полностью исчезают при адекватно проведенном лечении.

Характерный цитологический признак подострого тиреоидита — наличие гигантских многоядерных клеток, часто в сочетании с эпителиоидными клетками и макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и фиброзными структурами. Тиреоциты обычно встречаются в небольшом количестве и имеют увеличенные, реактивно измененные ядра, многие из которых содержат нуклеолы. Вместе с тем следует отметить, что с учетом высокоспецифичных клинических и лабораторных признаков заболевания верификация диагноза ПТ в подавляющем большинстве случаев не требует выполнения ТАБ ЩЖ.

В ряде случаев важное диагностическое значение приобретает оценка эффекта терапии *ex juvantibus* глюкокортикоидными гормонами. Так, быстрое, через 24—72 ч после назначения преднизолона в дозе 20—40 мг/сут, уменьшение или ликвидация таких симптомов заболевания, как повышение температуры тела и болезненность в области ЩЖ, подтверждает наличие у больного ПТ (тест Крайля).

Подострый тиреоидит необходимо дифференцировать от заболеваний, протекающих с болями в области передней поверхности шеи, а также с невоспалительными формами патологии ЩЖ, при которых развивается тиреотоксикоз.

Боли в области шеи характерны для таких заболеваний, как острый гнойный тиреоидит, флегмона шеи, острый фарингит, острый эзофагит, острый средний отит, синдром височно-нижнечелюстного сустава, кровоизлияние в кисту ЩЖ, недифференцированный рак ЩЖ. В некоторых случаях приходится дифференцировать подострый тиреоидит от таких заболеваний ЩЖ, как диффузный токсический зоб и хронический аутоиммунный тиреоидит (узловая форма или диффузно-узловая форма), при наличии болезненности при пальпации ЩЖ.

Установить правильный диагноз в сложных случаях позволяет выявление совокупности таких критериев ПТ, как наличие болевого синдрома с повышенной температурой тела, значительное увеличение СОЭ без лейкоцитоза, снижение йодпоглотительной функции в сочетании с нормальным или повышенным уровнем T_3 и T_4, а также хороший и быстрый эффект от глюкокортикоидной терапии.

Лечение. Несмотря на то что ПТ часто спонтанно разрешается без лечения в течение 6 мес., обычно назначаются средства патогенетической и симптоматической терапии. К средствам первой группы относят глюкокортикоидные гормоны, из которых основным является преднизолон, назначаемый в суточной дозе 30—40 мг на 2—3 приема. При этом отчетливый положительный эффект отмечается уже через несколько часов после начала терапии. Следует помнить, что при отсутствии выраженной положительной динамики при назначении преднизолона всегда необходимо ставить под сомнение правильность диагноза ПТ.

Наиболее частой ошибкой при лечении больных ПТ является преждевременное снижение дозы преднизолона после получения хорошего эффекта, что, как правило, приводит к рецидиву заболевания. В связи с этим рекомендуется принимать преднизолон в указанной выше начальной дозе в течение 2—3 нед., после чего дозу препарата постепенно, по 5 мг каждую неделю, снижают. Продолжительность терапии преднизолоном больных ПТ должна составлять не менее 1,5 мес. Адекватность проводимого лечения оценивают по изменению наиболее информативных субъективных (болезненность в области ЩЖ) и объективных (температура тела, величина СОЭ) симптомов заболевания. При признаках рецидива ПТ в виде появления неприятных ощущений в области шеи, субфебрильной температуры, повышения СОЭ необходимо увеличить дозу преднизолона (обычно на 10 мг выше начальной), которую следует снижать постепенно.

К сожалению, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина, индометацина, ибупрофена, нимесулида и др.) в средних терапевтических дозах является менее эффективным и может использоваться только при легких формах заболевания, а также при наличии противопоказаний к приему глюкокортикоидов. Длительность лечения препаратами данной группы должна составлять не менее 3 мес.

В связи с тем, что возникающий у больных ПТ тиреотоксикоз выражен нерезко и проходит самостоятельно на фоне проведения противовоспалительной терапии, тиреостатические препараты не применяют, а с целью устранения тахикардии, потливости, чувства жара назначают β-адреноблокаторы: анаприлин в дозе 60—120 мг/сут или атенолол — 50 мг/сут или метопролол — 50 мг/сут в течение 1—1,5 мес. Обычно не требует заместительной терапии и развивающийся у некоторых больных ПТ гипотиреоз легкой степени, так как через 3—4 мес. от начала заболевания практически во всех случаях функция ЩЖ полностью восстанавливается (Peter S. A., 1998; Slatosky J. [et al.], 2002).

Вместе с тем по имеющимся в литературе данным о повышенной чувствительности лиц, перенесших ПТ, к ингибирующему влиянию на тиреоидную функцию больших доз йода рекомендуется периодически исследовать уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у тех пациентов, которые проходят лечение йодсодержащими препаратами.

4.4.3. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — заболевание, характеризующееся развитием хронического деструктивного процесса в ЩЖ вследствие лимфоидной инфильтрации тиреоидной ткани и действия антитиреоидных аутоантител, что в большинстве случаев приводит к стойкому гипотиреозу. Впервые АИТ был описан Хасимото в 1912 г., который выделил четыре характерных морфологических

признака заболевания: диффузную инфильтрацию тиреоидной ткани лимфоцитами, специфическое образование лимфоидных фолликулов, деструкцию фолликулярных клеток и замещение нормальной паренхимы железы фиброзной тканью.

Аутоиммунный тиреоидит является самой частой формой тиреоидитов и одним из наиболее распространенных заболеваний ЩЖ. Его распространенность колеблется от 0,1 до 1,2 % у детей и до 6—11 % у женщин старше 60 лет (Matsuura N. [et al.], 1990), что существенно меньше, чем носительство антитиреоидных антител, которое выявляется у 9 % мужчин и у 36 % женщин без патологии ЩЖ. По данным разных авторов, АИТ преимущественно развивается у больных в возрасте 30—50 лет и в 4—10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин (Amino N., De Groot L. J., 2003).

Этиология и патогенез. Как и другие аутоиммунные заболевания, в основе АИТ лежит наследственный генетический дефект иммунного ответа, следствием которого является аутоагрессия со стороны иммунокомпетентных клеток против клеток ЩЖ. Нарушение функции Т-супрессоров способствует взаимодействию сенсибилизированных Т-хелперов с антигенами тиреоидной ткани. Вследствие этого процесса Т-хелперы инфильтруют паренхиму ЩЖ и оказывают стимулирующее действие на В-лимфоциты, которые приобретают способность вырабатывать аутоантитела к различным компонентам тиреоидной ткани (тиреоглобулину, тиреопероксидазе, второму коллоидному антигену). Под воздействием антител происходит деструкция тиреоцитов и фолликулов, нарушается структура ЩЖ. У небольшой части больных развивается транзиторный тиреотоксикоз (хаши-токсикоз), который может быть результатом различных причин: деструктивного процесса в ЩЖ и «утечки» тиреоидных гормонов, а также образования наряду с антитиреоидными антителами тиреостимулирующих иммуноглобулинов (Stassi G., DeMaria R., 2002). Из-за преобладания антител к ТГ и тиреоидной пероксидазе (ТПО) в течение ряда месяцев и лет постепенно уменьшается объем функционирующей ткани ЩЖ, что приводит к гипотиреозу. Следует отметить, что АИТ является ведущим этиологическим фактором развития первичного гипотиреоза, так как является его причиной у 80 % больных (Tamaki H. [et al.], 1990).

О роли наследственного фактора в патогенезе АИТ свидетельствует тот факт, что у разнояйцевых близнецов данное заболевание одновременно развивается лишь в 3—9 % случаев, тогда как у однояйцевых — в 30—60 % случаев. Кроме того, антитиреоидные антитела выявляются у 50 % родственников больных АИТ.

Существует тесная взаимосвязь между возникновением АИТ и системой антигенов HLA. Наиболее часто у больных АИТ определяются гаплотипы HLA-DR3, -DR5, -B8, характерные и для других аутоиммунных заболеваний. По-видимому, этот факт объясняет высокую частоту ассоциации АИТ с другими формами аутоиммунной патологии: B_{12}-дефицитной анемией, недостаточностью коры надпочечников аутоиммунного генеза, алопецией, витилиго, ревматоидным артритом, СД 1 типа и др. (Eisenbart G. S. [et al.], 1979; Loviselli A. [et al.], 1988).

Классификация. Несмотря на существование различных классификаций АИТ, наиболее часто используется рабочая классификация, в соответствии с которой выделяют две формы данного заболевания: *гипертрофическую* и *атрофическую*. Диагноз гипертрофической формы АИТ устанавливается при наличии

зоба, который может быть диффузным, диффузно-узловым и узловым. При отсутствии увеличенной ЩЖ у больных первичным гипотиреозом диагностируется атрофическая форма АИТ. В зависимости от состояния тиреоидной функции выделяют *фазу тиреотоксикоза, эутиреоза* или *гипотиреоза*.

Клиника. Клиническая картина зависит от формы АИТ и функционального состояния ЩЖ. Больных с наиболее часто встречаемой атрофической формой АИТ лишь в отдельных случаях может беспокоить дискомфорт в области передней поверхности шеи, чаще встречается бессимптомное течение АИТ, когда заболевание выявляется при случайном осмотре. Типичным для АИТ признаком является наличие небольших размеров плотноватой, иногда неоднородной ЩЖ. У 15—20 % пациентов уже при первом обращении выявляется субклинический или явный гипотиреоз с соответствующей клинической симптоматикой. У остальных больных снижение функции ЩЖ развивается через несколько лет от начала заболевания. Следует отметить, что тиреотоксическая фаза (хаши-токсикоз) не характерна для атрофической формы АИТ.

Больные с гипертрофической формой АИТ предъявляют жалобы на припухлость и чувство давления в области шеи, иногда дисфагию. Некоторых больных может беспокоить болезненность ЩЖ при пальпации, что делает необходимым проведение дифференциального диагноза с подострым тиреоидитом. У пациентов с гипертрофической формой АИТ пальпаторно выявляются зоб, уплотнение и неоднородность ткани ЩЖ. Вместе с тем наличие узловых образований в ЩЖ, а также увеличенных регионарных лимфоузлов не характерно для больных АИТ. У некоторых пациентов имеет место аутоиммунная офтальмопатия, а также могут выявляться маркеры аутоиммунной патологии (витилиго, алопеция). В 10 % случаев гипертрофическая форма АИТ дебютирует транзиторным тиреотоксикозом, который в среднем через 6 мес. переходит в гипотиреоз (Tunbridge W. M. G., 1981). Больных с признаками тиреотоксикоза беспокоят сердцебиения, эмоциональная лабильность, потливость, тремор, а в случае развития гипотиреоза выявляется характерная симптоматика этого состояния.

Диагностика. После выявления у больного изменений со стороны ЩЖ (увеличения, уплотнения, неоднородности), а также клинических признаков гипотиреоза или, значительно реже, тиреотоксикоза необходим следующий этап диагностики, который включает лабораторную оценку тиреоидной функции и определение уровня антител к ТГ и ТПО в крови, а также выполнение ультразвукового исследования ЩЖ.

При АИТ в фазе эутиреоза изменений содержания в крови ТТГ и тиреоидных гормонов не выявляется. При развитии гипотиреоза у больных определяется повышенный уровень ТТГ на фоне нормальных или сниженных уровней T_3 и T_4 в крови. Наконец, в тех случаях, когда у больного АИТ развивается транзиторный тиреотоксикоз, содержание T_3 и T_4 в крови повышено, тогда как уровень ТТГ, напротив, оказывается сниженным.

Основным диагностическим признаком АИТ является наличие повышенного уровня в крови антитиреоидных антител. АТ-ТПО по сравнению с АТ-ТГ отмечаются у 90—95 % больных АИТ и считаются более чувствительным маркером этого заболевания. Вместе с тем данный признак не является абсолютным, так как у небольшого числа пациентов, чаще в возрасте до 20 лет, циркулирующие антитела к ЩЖ при АИТ могут отсутствовать. С другой стороны, следует помнить

о том, что антитиреоидные антитела могут выявляться у части здоровых людей, а также у пациентов с различными другими заболеваниями ЩЖ.

Характерным ультразвуковым признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани, специфичность которого при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ достигает 80—85 %. Кроме того, с помощью УЗИ можно выявить увеличение (гипертрофическая форма) или уменьшение размеров (атрофическая форма) ЩЖ.

Хотя выполнение ТАБ ЩЖ не относится к обязательным методам диагностики АИТ, данный метод может использоваться с целью уточнения диагноза при наличии узлового образования в железе. Следует отметить, что цитологическая диагностика АИТ сложна и требует высокой квалификации врача-цитолога.

Таким образом, не существует абсолютно надежных критериев диагностики АИТ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых (2003) диагноз этого заболевания считается достоверным лишь при совокупности «больших» диагностических критериев: 1) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); 2) повышенный уровень антитиреоидных антител в крови; 3) ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. При отсутствии хотя бы одного из вышеуказанных признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

Аутоиммунный тиреоидит необходимо дифференцировать от других форм тиреодитов (подострого, послеродового и др.), а также эутиреоидного зоба и диффузного токсического зоба (Slatosky J. [et al.], 2000). Для АИТ, в отличие от ПТ, не характерны боль в области шеи, повышение температуры тела, повышение СОЭ, положительный эффект от приема глюкокортикоидов. В отличие от послеродового тиреоидита, при АИТ отсутствует связь заболевания с родами, а развившийся гипотиреоз является стойким. У пациентов с эутиреодным зобом не наблюдается высокий титр антитиреоидных антител, а также снижение функции ЩЖ, а при проведении пробы с поглощением радиойода характерна кривая типа «йодной жажды», тогда как при АИТ захват ^{131}I ЩЖ снижен (Ross D. S., 1998).

Оценка йодпоглотительной функции ЩЖ позволяет дифференцировать тиреотоксическую фазу АИТ, при которой наблюдается снижение поглощения ^{131}I, от диффузного токсического зоба (поглощение радиоактивного йода по тиреотоксическому типу). Уточнить характер узловых образований в ЩЖ у больных АИТ в большинстве случаев помогает ТАБ с цитологическим исследованием.

Лечение больных АИТ определяется такими факторами, как функциональное состояние ЩЖ, размеры зоба и степень сдавления тканей шеи, а также наличие в железе узловых образований. Так как в настоящее время отсутствуют доказательства положительного влияния на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ каких-либо методов лечения (в частности, препаратами гормонов ЩЖ, иммунодепрессантами, иммуномодуляторами, глюкокортикоидами, плазмаферезом и т. д.), больным АИТ при отсутствии выраженного зоба и в эутиреоидном состоянии лечения не требуется. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с определением уровня ТТГ в крови 1 раз в 6—12 мес.

При манифестном (повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4), а также стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕД/л или в случае двукратного и более выявления уровня ТТГ между

5—10 мЕД/л) больные АИТ нуждаются в заместительной терапии левотироксином в дозе 1,6—1,8 мкг/кг массы тела. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови. У лиц старше 55 лет и при наличии сопутствующей кардиальной патологии заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема препарата.

При развитии тиреотоксикоза у больных АИТ тиреостатические препараты обычно не используются, а лечение ограничивается назначением с симптоматической целью β-адреноблокаторов (анаприлина, атенолола) в течение 1—3 мес.

При больших размерах зоба с признаками сдавления окружающих анатомических структур шеи, а также при наличии крупных узловых образований или подозрении на неопластический процесс в ЩЖ (по данным ТАБ) больным АИТ проводится оперативное лечение.

Следует подчеркнуть, что физиологические дозы йода (150—200 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию ЩЖ при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ. Вместе с тем при назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и периодически (обычно 1 раз в 6 мес.) контролировать функцию ЩЖ.

4.4.4. Послеродовой тиреоидит

Послеродовой тиреоидит относится к заболеваниям с вероятно аутоиммунным патогенезом, который развивается у женщин после родов и характеризуется стадийностью течения. Заболевание встречается довольно часто и выявляется после родов у 3—5 % женщин независимо от генетической предрасположенности и уровня йодной обеспеченности (Roti E., Emerson C. H., 1992).

Этиология и патогенез. Причины развития и патогенез заболевания изучены недостаточно. Считается что у больных послеродовым тиреоидитом до беременности в крови циркулировали антитела к микросомальной фракции и тиреоглобулину, уровень которых недостаточен для развития АИТ. Временная гиперпродукция после родов антитиреоидных антител вызывает аутоиммунный процесс в ЩЖ с воспалительной деструкцией фолликулов и развитием тиреотоксикоза «утечки». После спонтанного снижения активности аутоиммунного воспаления тиреотоксическая фаза заболевания сменяется эутиреоидной. В последующем, вследствие уменьшения объема функционирующей ткани ЩЖ после подостро протекающего тиреоидита, развивается временный гипотиреоз, однако через некоторое время в результате репаративных процессов в ЩЖ тиреоидная функция стойко восстанавливается (Amino N. [et al.], 1996). Установлена взаимосвязь послеродового тиреоидита с носительством гаплотипов HLA-DR3 и -DR5. Морфологически в тиреоидной ткани выявляется классическая картина подострого тиреоидита де Кервена в сочетании с выраженной лимфоидной инфильтрацией.

Клиника. Ранним клиническим проявлением послеродового тиреоидита являются симптомы легкого тиреотоксикоза в виде повышенной раздражительности, эмоциональности, сердцебиений и т. д., которые возникают через 1—3 мес.

после родов. При осмотре определяется умеренное диффузное увеличение ЩЖ 1—2-й ст., у части больных могут выявляться глазные симптомы, тахикардия, влажные кожные покровы. В этот период может быть ошибочно установлен диагноз ДТЗ. Гипертиреоидная стадия продолжается в среднем 3—4 мес., затем симптомы тиреотоксикоза исчезают на 1—2 мес. Спустя указанное время у больной обычно развивается латентный или манифестный гипотиреоз (параорбитальные отеки, снижение работоспособности, утомляемость, выпадение волос и др.). Стадия гипотиреоза сохраняется до 3—4 мес., затем наступает выздоровление с сохранением стойкого эутиреоидного состояния, при этом у многих больных сохраняется уплотненная и несколько увеличенная в размерах ЩЖ.

Диагностика. Основным клиническим критерием заболевания является его возникновение вскоре после родов, проявляющееся признаками тиреотоксикоза легкой степени с последующей сменой фаз эутиреоза и гипотиреоза и полным восстановлением функции ЩЖ после выздоровления.

Содержание в крови больных послеродовым тиреоидитом гормонов ЩЖ меняется на протяжении заболевания. Так, в начальной (тиреотоксической) стадии заболевания отмечается повышение уровней T_3 и T_4 на фоне подавленной секреции ТТГ. В дальнейшем уровень тиреоидных гормонов на непродолжительное время восстанавливается, однако уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы. В гипотиреоидной стадии заболевания происходит повышение содержания в крови уровня ТТГ при нормальном или несколько сниженном уровне T_4, а в стадии реконвалесценции уровни ТТГ и тиреоидных гормонов постепенно возвращаются к нормальным значениям. Кроме того, для больных послеродовым тиреоидитом характерен повышенный уровень антител к ТГ и ТПО.

Послеродовой тиреоидит необходимо дифференцировать от ДТЗ, аутоиммунного и подострого тиреоидитов. В отличие от ДТЗ для больных послеродовым тиреоидитом характерны связь с родами, отсутствие аутоиммунной офтальмопатии, а также снижение йодпоглотительной функции ЩЖ.

Разграничить послеродовой тиреоидит от подострого позволяют такие характерные признаки последнего, как связь с вирусной инфекцией, болезненность ЩЖ, лихорадка и выраженное повышение СОЭ. Для АИТ не характерна связь с родами, а выявляемый гипотиреоз является стойким.

Лечение больных послеродовым тиреоидитом зависит от стадии заболевания. При тиреотоксикозе тионамидные препараты обычно не используют, с симптоматической целью в течение 1—2 мес. назначаются β-адреноблокаторы. Заместительную терапию левотироксином больным послеродовым тиреоидитом следует проводить лишь при манифестном гипотиреозе в течение нескольких месяцев.

4.4.5. Фиброзный тиреоидит

Фиброзный тиреоидит (ФТ) является крайне редким заболеванием, которое характеризуется фиброзированием паренхимы ЩЖ и инвазивным ростом. Заболевание было впервые описано Р. Риделем в 1896 г. Частота ФТ составляет 1,6 случаев на 100 тыс. населения, соотношение мужчин и женщин — 1 : 2—1 : 4. Может встречаться в любом возрасте, но болеют преимущественно лица в возрасте 40—50 лет (Singer P. A., 1991).

Этиология и патогенез. Этиология ФТ до настоящего времени остается неизвестной. Согласно одной из теорий, заболевание имеет аутоиммунную природу. Об этом свидетельствуют данные, согласно которым в крови более чем у 60 % больных ФТ обнаруживаются антитиреоидные антитела, отмечается лимфоплазмацитарная инфильтрация тиреоидной ткани. Положительный лечебный эффект наблюдается при системном назначении глюкокортикоидов. Вместе с тем при ФТ не изменяется уровень комплемента и отсутствуют изменения со стороны субпопуляций лимфоцитов, что свидетельствует против аутоиммунного механизма развития данного заболевания. Кроме того, повышенный уровень АТ-ТГ и АТ-ТПО при ФТ может объясняться повышенным попаданием антигенов в кровь при деструктивном процессе в ЩЖ.

Согласно другому мнению, ФТ следует рассматривать как болезнь генерализованного фиброза. Эту точку зрения подтверждают данные о том, что почти в 1/3 случаев ФТ сочетается с медиастинальным, ретроперитонеальным и легочным фиброзом, склерозирующим холангитом, фиброзом слюнных и слезных желез (Zimmermann-Belsing T., Feldt-Rasmussen U., 1994; Papi G., Livolsi V. A., 2004). Положительное влияние глюкокортикоидов на течение ФТ может отражать ингибирующее действие таких препаратов на фиброгенез.

В основе патогенеза ФТ лежит замещение паренхимы ЩЖ фиброзной тканью с инвазией в окружающие ткани и близко расположенные анатомические образования, а также развитием гипотиреоза. Морфологически для фиброзного тиреоидита характерно отсутствие дольчатого строения и тотальная деструкция тиреоидной ткани. Могут встречаться гранулематозные изменения, нерезко выраженная лимфоидная инфильтрация (Papi G. [et al.], 2002).

Клиника. Симптомы ФТ обусловлены замещением паренхимы ЩЖ плотной фиброзной тканью, а также ее инвазией в близлежащие анатомические структуры (трахею, кивательные мышцы, пищевод, возвратные гортанные нервы). В связи с этим ведущими в клинической картине заболевания являются симптомы местного сдавления: дискомфорт в области шеи, диспноэ, дисфагия, осиплость голоса, кашель.

Процесс может быть одно- или двусторонним. При пальпации отмечается тесно спаянная с трахеей и мягкими тканями ЩЖ «деревянистой» или «каменистой» плотности.

Функциональное состояние ЩЖ определяется распространенностью патологического процесса. У большинства больных ФТ сохраняется эутиреоидное состояние. Примерно у 1/3 пациентов развивается гипотиреоз. В редких случаях при быстропрогрессирующем процессе может выявляться тиреотоксикоз, который в последующем сменяется гипотиреозом.

При вовлечении в фиброзирующий процесс околощитовидных желез и возвратных нервов могут развиваться гиперпаратиреоз (редко) и нарушение функции голосовых связок.

Диагностика. Специфические лабораторные признаки ФТ отсутствуют. В случае нарушения функции ЩЖ у больных выявляется повышенный уровень ТТГ в сочетании с пониженным содержанием в крови тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз у больных ФТ наблюдается редко. Как уже указывалось, у бóльшей части больных ФТ выявляется повышенный титр антитиреоидных антител, однако диагностическая значимость этого признака невысока.

При УЗИ фиброзная ткань визуализируется как гомогенный гипоэхогенный участок паренхимы, а также отмечается отсутствие четких границ железы при

экстратиреоидной фиброзной инвазии. С помощью КТ или МРТ можно обнаружить инвазию фиброзной ткани в трахею, мышцы шеи, пищевод. При сцинтиграфии измененная ткань выявляется как зона пониженного захвата радиоизотопа. Выполнение ТАБ с цитологическим исследованием, так же как и другие методы, не позволяет надежно разграничить ФТ и анапластический рак ЩЖ.

Фиброзный тиреоидит необходимо дифференцировать от анапластической карциномы ЩЖ, лимфомы ЩЖ, узлового зоба, подострого тиреоидита. Характерными симптомами ФТ являются быстрый рост, безболезненная, «каменистой» плотности и спаянная с окружающими тканями ЩЖ, что отличает это заболевание от других тиреоидитов и узлового зоба. В отличие от анапластического рака и лимфомы ЩЖ при ФТ не выявляются увеличенные регионарные лимфоузлы, наблюдается фиброз других локализаций. Вместе с тем окончательный диагноз одного из указанных злокачественных заболеваний позволяет установить открытая биопсия пораженного участка тиреоидной ткани при хирургическом вмешательстве.

Лечение. Вследствие того что фиброзный тиреоидит встречается достаточно редко, рекомендации по его лечению основываются на эмпирическом опыте. При раннем начале лечения больным ФТ рекомендуется терапия высокими дозами глюкокортикоидов. Преднизолон назначают в дозе 80—100 мг/сут в течение 1 мес., в дальнейшем дозу препарата постепенно снижают до поддерживающей. При отсутствии эффекта может применяться тамоксифен (по 20 мг 2 раза в день), механизм положительного действия которого изучен недостаточно. При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия препаратами L-тироксина.

Оперативное вмешательство при ФТ преследует не только лечебную, но и диагностическую цель, так как позволяет получить с помощью биопсии ЩЖ материал для гистологического исследования. Операцией выбора является резекция перешейка ЩЖ с целью декомпрессии трахеи. Из-за высокого риска повреждения близлежащих органов и тканей с развитием серьезных осложнений тиреоидэктомия больным ФТ проводится в крайних случаях.

4.5. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный продолжительным и стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме или снижением их тканевых эффектов.

Гипотиреоз является одной из наиболее частых форм патологии эндокринной системы. Частота врожденного гипотиреоза составляет 1 случай на 4—5 тыс. новорожденных. Распространенность первичного клинически выраженного гипотиреоза в популяции составляет 0,2—1 %. Встречаемость латентного первичного гипотиреоза составляет 7—10 % среди женщин и 2—3 % среди мужчин. В течение 1 года выявляется примерно 5 % случаев латентной гипофункции ЩЖ (Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., 2002).

Этиология и патогенез. Причины развития гипотиреоза разнообразны, что определяет существование большого числа патогенетических форм этого патологического состояния (табл. 4.22). В подавляющем числе случаев встречается первичный гипотиреоз (тиреогенный), основной причиной которого является потеря функционирующей тиреоидной ткани вследствие развития аутоиммунно-

Таблица 4.22

Патогенетические типы гипотиреоза

Первичный	Вторичный	Периферический
Потеря функционирующей тиреоидной ткани: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото); другие формы тиреоидитов (безболевой и послеродовой тиреоидит, подострый тиреоидит, цитокин-индуцированный тиреоидит); хирургические вмешательства и воздействие радиации (радиойод или внешнее облучение); инфильтративные и инфекционные болезни; дисгенез ЩЖ *Функциональные дефекты биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов:* врожденные дефекты биосинтеза T_3, T_4; йоддефицит, избыток йода; медикаментозные влияния: антитиреоидные препараты, литий, химические зобогенные вещества	*Потеря функционирующей ткани гипофиза:* опухоли (аденома гипофиза, краниофарингиома, менингиома, дисгерминома, метастазы в гипофиз); травма (хирургическая, лучевая, механическая); сосудистые нарушения (ишемический некроз, кровоизлияние, аневризма внутренней сонной артерии); инфекции (абсцесс, туберкулез, сифилис, токсоплазмоз); инфильтративные изменения (саркоидоз, гистиоцитоз, гемохроматоз); хронический лимфоидный гипофизит; врожденные аномалии (гипоплазия гипофиза, энцефалоцеле) *Функциональные дефекты в биосинтезе ТТГ:* мутации генов, кодирующих TRG, TSH, or Pit-1 рецепторов; медикаментозные влияния: дофамин; глюкокортикоиды и др.	*Резистентность к тиреоидным гормонам*

го и некоторых других форм тиреоидитов, тиреоидэктомии по поводу новообразований ЩЖ, узлового эутиреоидного зоба, токсических форм зоба, лечения радиоактивным йодом, нарушений развития ЩЖ. Другими причинами первичного гипотиреоза являются различные дефекты биосинтеза и секреции гормонов ЩЖ вследствие врожденных аномалий, дефицита или избытка йода, а также из-за приема некоторых медикаментов, обладающих тиреостатическим действием.

В более редких случаях встречается вторичный гипотиреоз, связанный с уменьшением объема функционирующей ткани гипофиза вследствие опухолевых, сосудистых, инфекционных, аутоиммунных патологических процессов, а также врожденных аномалий развития гипоталамо-гипофизарной области. Кроме того, причиной развития вторичного гипотиреоза могут служить врожденный дефект биосинтеза ТТГ или длительный прием некоторых медикаментов. Чрезвычайно редко (казуистика) встречается третичный гипотиреоз, связанный с нарушением выработки тиреолиберина в гипоталамусе.

Кроме того, весьма редко встречается периферический гипотиреоз, причинами которого является периферическая резистентность к тиреоидным гормонам вследствие мутации их специфических рецепторов в тканях. К экстратиреоидному гипотиреозу также приводит наличие у детей врожденной массивной гемангиомы, в ткани которой имеется высокая активность дейодиназы 3-го типа, что

вызывает усиленную периферическую конверсию T_3 и T_4 в неактивные формы йодтиронинов.

В результате снижения уровня тиреоидных гормонов в крови угнетаются все виды обменов, уменьшается утилизация кислорода тканями, замедляются окислительные процессы, снижается активность различных ферментных систем, газо- и теплообмен. Гипотиреоз приводит к замедлению синтеза и катаболизма белков, накоплению во внесосудистых пространствах всех органов и тканей продуктов белкового распада. В коже, сердце, почках, легких, серозных полостях избыточно депонируются кислые гликозаминогликаны (глюкуроновая и хондроитинсерная кислоты), которые меняют структуру и усиливают гидрофильность соединительной ткани, задерживая в ней натрий. При этом гипотиреоз вызывает снижение уровня внутриклеточного калия. Возникновению внутри- и внеклеточной гипернатриемии способствует избыточная секреция вазопрессина в сочетании со снижением секреции предсердного натрийуретического фактора. В условиях затрудненного лимфооттока указанные выше изменения приводят к формированию специфического мукоидного отека, накоплению жидкости в грудной и брюшной полостях, перикарде.

В связи с замедлением утилизации липолиза в крови у больных гипотиреозом повышается уровень холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов. Недостаток тиреоидных гормонов в крови замедляет развитие ткани мозга, угнетает функции ЦНС, а также нарушает процессы образования костной ткани. Чем в более раннем возрасте развивается гипотиреоз, тем к более тяжелым осложнениям он приводит. Без адекватной терапии врожденного гипотиреоза у детей развивается кретинизм (крайняя степень задержки физического и психического развития), нарушение развития ЦНС и костной системы. Снижение функции ЩЖ в детском и юношеском возрасте приводит к существенному нарушению развития ЦНС и задержке роста. В молодом и зрелом возрасте гипотиреоз медленно прогрессирует и формирует микседему. В пожилом и старческом возрасте гипотиреоз, как правило, протекает субклинически и нередко расценивается как возрастные изменения.

К факторам риска гипотиреоза относятся: возраст свыше 60 лет, женский пол, наличие диффузного или узлового зоба, анамнестические данные о дисфункции ЩЖ, семейный анамнез по заболеваниям ЩЖ, радиотерапия или внешнее облучение области шеи в анамнезе, наличие нетиреоидных аутоиммунных заболеваний, прием некоторых лекарственных препаратов (лития, амиодарона).

В большинстве случаев первичный гипотиреоз, развившийся вследствие аутоиммунного тиреоидита, оперативных вмешательств на ЩЖ или лечения радиоактивным йодом, является необратимым патологическим состоянием (Roberts C. G., Ladenson P. W., 2004), но при некоторых заболеваниях нарушения функция ЩЖ могут быть временными (табл. 4.23).

Классификация. Помимо представленной выше патогенетической, существует рабочая классификация гипотиреоза по степени тяжести, согласно которой к легкой степени относят случаи субклинической тиреоидной недостаточности. Диагноз гипотиреоза средней степени тяжести, который может быть компенсированным на фоне заместительной терапии или декомпенсированным, устанавливают при наличии у больного отчетливых клинических признаков данного патологического состояния и типичных гормональных изменений. Развитие та-

Таблица 4.23

Причины обратимого гипотиреоза

Этиология	Частота обратимости, %	Факторы потенциальной обратимости
АИТ	Около 5	Гипертрофическая форма, сохраненный захват радиойода
Послеродовой тиреоидит	Более 80	Короткий анамнез, относительно невысокий уровень АТ-ТПО
Подострый тиреоидит	Всегда 100	Короткий анамнез
Послеоперационный или пострадиационный гипотиреоз	Не известно	Менее 6 мес. от выполнения тиреоидэктомии или проведения терапии радиойодом
Йодиндуцированный гипотиреоз	Высокая	Продолжительность приема йода, сохраненный захват радиойода
Медикаментозный гипотиреоз	Высокая	Продолжительность приема антитиреоидных препаратов

ких осложнений гипотиреоза, как полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм и т. д., указывает на тяжелую степень гипофункции ЩЖ.

Клиника. Клинические проявления тиреоидной недостаточности весьма варьируют и зависят от целого ряда факторов, наиболее важными из которых являются возраст больного, тип (первичный, вторичный) и тяжесть гипотиреоза (табл. 4.24).

При манифестном гипотиреозе больные предъявляют жалобы на общую слабость, сонливость, снижение эмоционального фона, низкую работоспособность и повышенную утомляемость, постепенное нарастание массы тела, сухость кожи, зябкость, отечность лица, одышку при ходьбе, появление запоров, выпадение волос на голове и бровях, храп. У женщин молодого и среднего возраста нередко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометроррагии до аменореи. Больные нередко указывают на существенное снижение интеллекта и прогрессивное ухудшение памяти.

При осмотре больных гипотиреозом отмечается избыточный вес, хотя выраженного ожирения в связи со снижением аппетита обычно не отмечается. Характерна матовая (восковидная), нередко с желтоватым оттенком бледность кожи. Кроме того, кожные покровы сухие, что особенно заметно на разгибательных поверхностях локтей, и имеют пониженную температуру. В редких случаях может выявляться диффузная или гнездная алопеция, а также отсутствие или недостаточное количество волос с наружной части бровей (симптом Гертога). «Классическим» проявлением выраженного гипотиреоза является отечное (особенно в параорбитальной области) и гипомимичное лицо, полные губы, а также увеличенный язык с отпечатками зубов по краю. Характерен низкий и хрипловатый голос вследствие микседематозного отека и утолщения голосовых связок.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе впервые описаны H. Zondec в 1918 г. в виде симптомокомплекса, который характеризовался брадикардией, кардиомегалией и снижением вольтажа основных зубцов электрокардиограммы. В дальнейшем совокупность кардиальных расстройств

Таблица 4.24

Клинические проявления гипотиреоза

Органы и системы	Признак
Нервная система	Сонливость, заторможенность, снижение памяти, замедленное мышление (брадифрения), боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия, депрессивные состояния, редко — делирий. Могут быть панические атаки с периодически возникающими приступами тахикардии
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, низковольтная ЭКГ, изменения конечной части желудочкового комплекса, кардиомегалия, гидроперикард, сердечная недостаточность, гипотония (может быть гипертензия), повышение уровня КФК, АСТ и ЛДГ в крови
Кожа и придатки	Сухость и желтушность кожи, отечность и огрубление черт лица, увеличение губ и языка, отечность конечностей, ломкость и выпадение волос на голове, бровях
ЖКТ	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, запоры, снижение аппетита, атрофия слизистой желудка, тошнота, иногда рвота
Система кроветворения	Нормохромная нормоцитарная анемия, гипохромная анемия, макроцитарная B_{12}-дефицитная анемия. Снижение агрегации тромбоцитов, снижение уровня в плазме факторов VIII и IX, повышенная кровоточивость
Эндокринная система	Гиперпролактинемический гипогонадизм (синдром Ван-Вика — Хеннеса — Росса; синдром Ван-Вика — Грамбаха) с олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Гипертрофия аденогипофиза вплоть до тиреотропиномы
Опорно-двигательный аппарат	Миопатия, нарушение линейного роста костей (у детей и подростков), синдром карпального канала, артралгии, выпот в полость и тугоподвижность суставов
Дыхательная система	Синдром ночного апноэ, уменьшение дыхательных объемов и альвеолярная гиповентиляция
Обмен веществ	Замедление основного обмена с развитием ожирения, повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, ранний атеросклероз
Терморегуляция	Гипотермия

у больных гипотиреозом получила название «микседематозное сердце». Тиреоидная недостаточность кроме брадикардии приводит к падению систолического АД и минутного объема кровообращения (МОК), а также увеличению периферического сосудистого сопротивления. Низкие показатели МОК при гипотиреозе обусловлены снижением основного обмена и потребностей организма в кислороде в условиях дефицита тиреоидных гормонов. У больных тяжелым гипотиреозом перкуторно определяется увеличение размеров сердца, преимущественно за счет развития гидроперикарда. Аускультативно отмечается ослабление тонов сердца вследствие миокардиодистрофии, а также наличия жидкости в полости перикарда.

Величина АД у больных гипотиреозом обычно остается нормальной или снижается преимущественно за счет систолического давления. Вместе с тем в целом ряде исследований указывается на возможность развития артериальной гипертензии более чем у 20 % больных гипотиреозом, патогенез которой во многом остается неясным (Caraccio N. [et al.], 2005). В определенной степени связь

гипотиреоза с повышением уровня АД подтверждают клинические данные, свидетельствующие о рефрактерности артериальной гипертензии у гипотиреоидных больных к гипотензивной терапии и высокой эффективности заместительной терапии левотироксином. Предполагается, что выраженное повышение сосудистого тонуса при гипотиреозе является неадекватной гемодинамической реакцией на уменьшение минутного объема кровообращения. Кроме того, важная роль в увеличении сосудистого сопротивления отводится мукоидному отеку и снижению эластичности сосудистой стенки артериол.

У большинства больных гипотиреозом существенно снижаются инотропная и диастолическая функции сердечной мышцы вследствие миокардиодистрофии. Известно, что недостаток тиреоидных гормонов в организме сопровождается нарушением процессов энергообразования и синтеза белка в миокарде, снижением содержания калия в миокардиальных клетках, что приводит к атрофии миофибрилл. В миокарде избыточно депонируются кислые гликозаминогликаны, которые усиливают гидрофильность стромы и паренхимы, меняют их коллоидную структуру, связывают натрий и формируют мукоидный отек. Увеличению объема внеклеточной жидкости при гипотиреозе способствует повышение проницаемости сосудистой стенки к альбумину и воде, а также нарушение дренажной функции лимфатической системы (Wiersinga W. M., 2004).

Важным фактором, снижающим сократительную способность миокарда при гипотиреозе, является развитие гидроперикарда выраженность которого зависит от степени тиреоидной недостаточности и продолжительности заболевания. Отмечено, что вследствие медленного накопления жидкости в полости перикарда при гипотиреозе не развивается тампонада сердца, однако у части больных, преимущественно пожилого возраста с тяжелой степенью гипотиреоза, снижение сократительной способности миокарда может приводить к развитию застойной сердечной недостаточности. Хорошо известна обратимость микседематозного поражения сердца при проведении адекватной заместительной терапии без применения других лекарственных средств (Nygaard B., 2003). Для больных гипотиреозом типично повышение уровня таких ферментов, как креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза и лактатдегидрогеназа, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза у больных с подозрением на острую кардиальную патологию.

Для больных гипотиреозом характерен синдром ночного апноэ вследствие микседематозной инфильтрации слизистых дыхательных путей, а также из-за нарушения функции дыхательного центра. Кроме того, имеет значение дисфункция дыхательной мускулатуры, приводящая к уменьшению дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляции, что может служить причиной гиперкапнии. В тяжелых случаях может наблюдаться гидроперикард, который является обратимым и исчезает после адекватной заместительной терапии.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта у больных гипотиреозом характеризуются увеличением размеров печени, замедленным опорожнением желудка, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, а при фиброгастроскопии нередко выявляются признаки атрофического гастрита.

Более чем у 30 % больных с выраженной тиреоидной недостаточностью отмечается анемический синдром. Наиболее характерна нормохромная нормоцитарная или гипохромная железодефицитная анемия. В более редких случаях при

сопутствующем атрофическом гастрите может развиться B_{12}-дефицитная мегалобластная анемия. Типичными для больных гипотиреозом являются нарушения функции тромбоцитов, что приводит к снижению их агрегации и нарушению гемостаза. Повышенная кровоточивость, свойственная больным гипотиреозом, кроме того, связана со снижением у таких больных уровня VIII и IX факторов свертываемости в плазме крови, а также повышенной ломкостью капилляров.

Со стороны эндокринной системы при манифестном гипотиреозе в большинстве случаев развивается синдром гиперпролактинемического гипогонадизма. Гиперпродукция пролактина объясняется тем, что на функцию пролактотрофов аденогипофиза стимулирующее влияние оказывает гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), секреция которого (по механизму отрицательной обратной связи) существенно возрастает при гипотиреозе. Кроме того, дефицит T_3 приводит к снижению секреции дофамина — нейромедиатора, регулирущего пульсирующую секрецию ЛГ, а гиперпролактинемия вызывает изменение цикличности выделения люлиберина.

Вызванные указанными механизмами нарушения со стороны гипофиз-гонадной системы (синдром Ван-Вика — Хеннеса — Росса; синдром Ван-Вика — Грамбаха) клинически проявляются олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, а также формированием поликистоза яичников.

При длительно существующем выраженном гипотиреозе обычно развивается гиперплазия аденогипофиза (за счет пролиферации пролактотрофов и тиреотрофов), а в редких случаях образуются «вторичные» аденомы гипофиза. Следует отметить, что гиперплазия аденогипофиза является обратимой и исчезает при назначении адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Для изменений со стороны опорно-двигательного аппарата характерен спазм мышечной мускулатуры и ригидность мышц, появление жидкости в полости суставов. При возникновении гипотиреоза в детском возрасте наблюдается задержка роста, сохраняются открытыми эпифизарные зоны роста, что объясняется недостаточной секрецией СТГ вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

При оценке функции ЛОР-органов отмечаются нарушение носового дыхания из-за набухания слизистой оболочки носа и снижение слуха, что связано с отеком слуховой трубы.

При неврологическом осмотре могут выявляться заторможенность, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, ослабление поверхностной тактильной, температурной и болевой чувствительности на дистальных участках конечностей.

Диагностика. На первом этапе диагностики гипотиреоза проводится определение в крови обследуемого пациента уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. В последующем используются дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики, направленные на определение нозологической принадлежности гипотиреоза, а также уточнение осложнений этого заболевания (гидроторакс, гидроперикард и др.).

Лабораторная оценка уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови является наиболее чувствительным и информативным методом диагностики гипотиреоза (табл. 4.25). Нормальный уровень ТТГ в крови практически исключает первичный гипотиреоз.

Таблица 4.25

Лабораторная оценка тиреоидной функции при первичном гипотиреозе различной степени тяжести

Степени тяжести гипотиреоза	ТТГ	T_4 св.	T_3 св.
Легкая субклинический	↑	N	N
Средней степени манифестный	↑↑	↓	N
Тяжелая осложненный	↑↑↑	от ↓ до ↓↓↓	от ↓ до ↓↓↓

Примечание. Повышение: ↑ — незначительное, ↑↑ — умеренное, ↑↑↑ — значительное; N — норма; понижение: ↓ — незначительное, ↓↓ — умеренное, ↓↓↓ — значительное.

При гормональном исследовании латентному (субклиническому) первичному гипотиреозу соответствует повышенный уровень ТТГ при отсутствии изменений со стороны T_4 и T_3, а манифестному первичному гипотиреозу — значительно повышенный уровень ТТГ на фоне сниженного уровня T_4 и нормального уровня T_3. Так как между уровнем ТТГ и T_4 имеется обратная логарифмическая зависимость, даже небольшое снижение концентрации свободного T_4 сопровождается значительно большим возрастанием уровня ТТГ в крови. Таким образом, диагноз субклинического гипотиреоза устанавливается в том случае, когда уровень свободного T_4 находится в пределах нормы, а уровень ТТГ умеренно (до 5—15 мЕД/л) повышен (Surks M. I. [et al.], 2004).

Диагностическая значимость определения уровня T_3 в крови для выявления гипотиреоза невысока, так как данный показатель даже при манифестном гипотиреозе обычно остается на нижней границе нормальных значений. Это объясняется компенсаторным усилением в периферических тканях процессов превращения T_4 в физиологически более активный T_3 в результате дейодирования. Результаты гормонального исследования при гипотиреозе необходимо дифференцировать от синдрома «низкого T_3». Данный синдром наблюдается у лиц с тяжелыми заболеваниями (сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, инфарктом миокарда, инсультом, недостаточностью коры надпочечников, нервной анорексией и др.), при которых нарушается активность периферической 5′-дейодиназы, что проявляется снижением общего и свободного T_3 на фоне нормальных уровней T_4 и ТТГ в крови.

Следует помнить о том, что повышенный уровень ТТГ в крови не всегда свидетельствует о первичном снижении тиреоидной функции, так как может наблюдаться у больных после тяжелых заболеваний, при хронической надпочечниковой недостаточности, некоторых психических заболеваниях, приеме ряда медикаментов (амиодарона, галоперидола, лития, метоклопрамида, фенотиазинов, морфина и др.).

Так как основной причиной развития первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, определенное диагностическое значение имеет определение повышенного титра антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в крови.

В общеклиническом анализе крови у больных гипотиреозом выявляется умеренное снижение количества эритроцитов и гемоглобина. Анемия может быть нормохромной, гипохромной, а мегалобластная анемия — гиперхромной. В последнем случае также развивается умеренно выраженная лейкопения.

Биохимический анализ крови больных гипотиреозом показывает повышение уровня креатинфосфокиназы. Для больных гипотиреозом характерно повышение в крови уровня холестерина, выраженность которого связана с тяжестью гипотиреоза. Вместе с тем следует помнить о низкой специфичности данного признака, особенно у пожилых пациентов.

Ультразвуковое исследование ЩЖ позволяет выявить уменьшение размеров и гипоэхогенность тиреоидной ткани при первичном гипотиреозе вследствие атрофической формы аутоиммунного тиреоидита. Уменьшение объема ЩЖ также выявляется у лиц, перенесших лечение радиоактивным йодом и резекцию ЩЖ. Эхокардиографическое исследование позволяет определить наличие жидкости в полости перикарда, а рентгенография органов грудной клетки — своевременно установить диагноз гидроторакса. При подозрении на вторичный гипотиреоз проводится МРТ- или КТ-исследование хиазмально-селлярной области, при котором могут обнаружиться синдром «пустого» турецкого седла, краниофарингиомы, сосудистые, инфильтративные и другие изменения в гипоталамо-гипофизарной области.

Сложности дифференциальной диагностики гипотиреоза обусловлены низкой специфичностью и полиморфностью клинических признаков, влиянием на клиническую картину заболевания таких факторов, как возраст больного, патогенетические особенности и тяжесть гипотиреоза.

Так как клинические «маски» гипотиреоза весьма разнообразны (табл. 4.26), проблемы своевременной диагностики этого заболевания заключаются в ошибочной оценке врачом отдельных симптомов тиреоидной недостаточности как

Таблица 4.26

Клинические «маски» первичного гипотиреоза

Терапевтические	***Гинекологические***
Полиартрит Полисерозит Миокардит Ишемическая болезнь сердца (ИБС) Нейроциркуляторная дистония (НЦД) Гипертоническая болезнь Артериальная гипотония Пиелонефрит Гепатит Гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей и кишечника	Бесплодие Поликистоз яичников Миомы матки Менометроррагии Опсоменорея Аменорея Галакторея-аменорея Гирсутизм
Хирургические	***Гематологические***
Желчнокаменная болезнь	Анемии: железодефицитная гипохромная; нормохромная; B_{12}-фолиеводефицитная
Эндокринологические	***Психиатрические***
Акромегалия Ожирение Пролактинома Преждевременный псевдопубертат Задержка полового развития	Депрессии Микседематозный делирий Гиперсомния Агрипния
Неврологические	***Дерматологические***
Миопатия	Алопеция

самостоятельных заболеваний (железодефицитная анемия, дискинезия желчных путей, ожирение, хронические запоры, депрессия и др.). По этой причине больные гипотиреозом нередко в течение многих месяцев и даже лет неэффективно лечатся у специалистов различного профиля: терапевтов, гинекологов, дерматологов, неврологов и т. д. Учитывая высокую частоту и распространенность первичного гипотиреоза, для исключения диагностических ошибок следует помнить *о необходимости определения уровня ТТГ в крови во всех случаях неясного диагноза* у обследуемых пациентов (Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., 2002).

В редких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику между первичным и вторичным гипотиреозом (табл. 4.27). Клинические проявления вторичного гипотиреоза имеют некоторые особенности. Так, для этой формы тиреоидной недостаточности характерны менее отчетливая симптоматика, отсутствие нарастания массы тела (в некоторых случаях больные могут худеть), в меньшей степени выражены кожные симптомы, отсутствуют нарушения липидного обмена, не бывает полисерозита, B_{12}-дефицитной анемии, гепатомегалии. Следует иметь в виду, что в подавляющем большинстве случаев вторичный гипотиреоз является проявлением гипопитуитаризма, когда «выпадает» секреция других тропных гормонов гипофиза: ЛГ, ФСГ, АКТГ и других с развитием соответствующей клинической картины.

Диагноз вторичного гипотиреоза подтверждается с помощью пробы с ТРГ. Вследствие наличия механизма обратной связи, при сохраненной функции гипофиза, недостаток тиреоидных гормонов в крови приводит к повышению реакции тиреотрофов на ТРГ, тогда как при вторичном гипотиреозе повышения секреции ТТГ в ответ на стимуляцию не происходит.

Для проведения пробы применяется синтетический ТРГ (рифотироин), который вводится внутривенно струйно в дозе 200 мкг. Взятие венозной крови для исследования ТТГ проводится до и через 30 мин после введения ТРГ. У больных первичным гипотиреозом после введения ТРГ уровень ТТГ превышает 25 мМЕ/л, а при вторичном гипотиреозе содержание ТТГ в крови существенно не меняется.

Вторичный гипотиреоз в рамках гипофизарной недостаточности необходимо дифференцировать от аутоиммунных полигландулярных синдромов, которые характеризуются одновременным нарушением функции нескольких эндокрин-

Таблица 4.27

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

Дифференциальный признак	Гипотиреоз	
	первичный	вторичный
Клиническая картина	Манифестная	Малосимптомная
Дермопатия	Есть	Не характерна
Увеличение массы тела	Часто	Нет (м. б. похудание)
Полисерозит	Часто	Не характерен
Гиперхолестеринемия	Есть	Не характерна
B_{12}-дефицитная анемия	Часто	Не характерна
Снижение уровня тропных гормонов гипофиза	Нет	Есть
Уровень ТТГ в крови	Повышен	Снижен
Реакция ТТГ на ТРГ	Значительное повышение	Отсутствие повышения

Таблица 4.28

Некоторые фармакологические характеристики наиболее часто используемых препаратов тиреоидных гормонов

Препарат	Состав одной таблетки, мкг	Средняя суточная доза в начале лечения	Средняя суточная доза при длительном применении
L-тироксин	T_4 — 25, 50, 100	25—50 мкг	100—200 мкг
Трийодтиронин	T_3 — 20, 50	20—50 мкг	Длительно не используется
Тиреотом	T_4 — 40	1 таблетка	2—3 таблетки
	T_3 — 10	1 таблетка	2—3 таблетки
Тиреокомб	T_4 — 70	0,5 таблетки	1—2 таблетки
	T_3 — 10	0,5 таблетки	1—2 таблетки
	KI — 150	0,5 таблетки	1—2 таблетки

ных желез, регулируемых гипофизом (ЩЖ, коры надпочечников, гонад). Из них к наиболее часто встречаемым относится аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, при котором аутоиммунная недостаточность коры надпочечников сочетается с аутоиммунным тиреоидитом (синдром Шмидта) и/или СД 1 типа (синдром Карпентера).

Лечение. Основным методом лечения гипотиреоза является назначение с заместительной целью синтетических препаратов левотироксина в виде монотерапии или, в некоторых случаях, в комбинации с лиотиронином (табл. 4.28). Левотироксин относится к числу наиболее часто выписываемых препаратов в странах Европы и США.

Следует отметить, что более 100 лет для лечения больных гипотиреозом использовались препараты тиреоидных гормонов, полученные из высушенных щитовидных желез крупного рогатого скота. Указанные препараты содержали $L—T_4$ и $L—T_3$ в соотношении $2:1—3:1$, а также йод и другие йодтиронины в различных пропорциях. Недостатками данных препаратов, из которых в нашей стране использовался тиреоидин, были ненадежная стандартизация, слишком высокое содержание йода, изменение соотношения T_4 и T_3 при хранении, возможность образования в крови антител к тиреоидным гормонам. Кроме того, тиреоидин, как и другие лекарственные средства животного происхождения, нес в себе опасность передачи больным возбудителей губчатого энцефалита, в связи с чем с 1998 г. данный препарат был исключен из номенклатуры лекарственных средств в РФ.

Клинико-фармакологическая характеристика синтетических гормонов ЩЖ представлена в табл. 4.29. Основным препаратом заместительной терапии гипотиреоза является левотироксин, доза и схема назначения которого зависят

Таблица 4.29

Клинико-фармакологическая характеристика препаратов T_3 и T_4

Показатель	$L–T_4$	$L–T_3$
Степень всасывания	60—80 %	90—100 %
Пик всасывания	Через 4—6 ч	Через 2—3 ч
Период биологического полураспада	6—8 дней	1 день
Латентный период (с момента приема до начала действия)	2—3 дня	6—12 ч
Максимум действия	10—12 дней	2—3 дня

Таблица 4.30

Расчетные дозы левотироксина для заместительной терапии больных гипотиреозом

Больные	Доза L-тироксина
Без кардиальной патологии моложе 55 лет	Расчетная — 1,6—1,8 мкг/кг массы тела (жен. — 75—100 мкг/сут; муж. — 100—150 мкг/сут) Начальная — 25—50 мкг/сут Увеличение дозы на 25—50 мкг каждые 5—7 дней
С кардиальной патологией или старше 55 лет	Расчетная доза L-тироксина: 0,9 мкг/кг массы тела (женщины 50—75 мкг/сут, муж. — 75—100 мкг/сут) Начальная — 6,5—12,5 мкг/сут Увеличение дозы на 6,5—12,5 мг каждые 2 мес. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики дозу снижают до предшествующей

от возраста, массы тела и наличия сопутствующей кардиальной патологии (табл. 4.30). После приема левотироксина внутрь натощак всасывается около 80 % принятого гормона (в форме натриевой соли или в таблетке с лактозой в качестве наполнителя). Всасывание происходит по всей длине тонкого кишечника и не зависит от функционального состояния ЩЖ, но заметно уменьшается при приеме после еды (на 10 %) или очень высоких доз препарата. Наибольшей концентрации (около 10—15 % от исходного уровня) левотироксин достигает через 3—4 ч после приема и сохраняется более 6 ч. Левотироксин имеет высокий латентный период действия (2—3 дня), тогда как трийодтиронин начинает действовать спустя 6—12 ч после приема, что делает его прием предпочтительным при лечении гипотиреоидной комы.

Лечение гипотиреоза левотироксином считается «золотым стандартом» заместительной терапии в эндокринологии, что объясняется целым рядом факторов. Так, у тиреоидных гормонов практически отсутствует суточный ритм секреции и ежедневный прием левотироксина в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию. Препараты левотироксина имеют высокую биодоступность при пероральном приеме, а также длительный (около 7 сут) период полувыведения. Кроме того, потребность организма в тиреоидных гормонах меняется достаточно редко (при выраженном изменении массы тела, беременности, приеме некоторых медикаментов). Определение уровня ТТГ, который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2—3 мес.), является достаточно простым, недорогим и доступным методом контроля за больными с гипотиреозом. Следует также отметить сравнительную дешевизну препаратов левотироксина. Наконец, качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию $L—T_4$, практически в полной мере соответствует таковому у практически здоровых лиц.

Целью заместительной терапии гипотиреоза является стойкое поддержание в организме уровня тиреоидных гормонов, удовлетворяющего физиологическим потребностям пациента.

Левотироксин принимается утром за 30 мин до еды. При пропуске в приеме дозу препарата на следующий день больной принимает обычную (а не удвоенную) дозу препарата. В некоторых случаях при плохой переносимости препарата можно делить его суточную дозу на 2 приема с повторным приемом в полдень.

У лиц молодого и среднего возраста без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности II—III ст.) полная замещающая доза левотироксина составляет 1,6—1,8 мкг/сут. У больных ожирением расчет дозы левотироксина проводится на 1 кг «идеального» веса. В начале лечения больному назначается 25—50 мкг левотироксина, затем дозу повышают каждые 5—7 дней на 25 мкг до достижения расчетной или максимальной переносимой. К последней относится та наибольшая доза левотироксина (не превышающая расчетную), при которой у пациента не отмечалось симптомов передозировки (сердцебиения, повышенной эмоциональности и др.).

У пожилых лиц и больных с сопутствующей кардиальной патологией полная замещающая доза левотироксина должна быть существенно меньше и составлять 0,9 мкг/кг массы тела, а начальная определяется индивидуально, но не должна превышать 6,5—12,5 мкг/сут. Увеличение дозы производится постепенно на 12,5 мкг каждые 2 мес.

Основным критерием адекватности дозы левотироксина при проведении заместительной терапии у больных первичным гипотиреозом молодого и среднего возраста является поддержание уровня ТТГ в крови в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л (Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., 2002). У некоторых пожилых пациентов или лиц с сопутствующей кардиальной патологией, у которых назначения полной замещающей дозы левотироксина достичь не удается, допустимо снижение ТТГ до уровня, не превышающего 10 мМЕ/л.

На уровень ТТГ в крови не оказывают влияния время забора крови и интервал времени после приема левотироксина. Если для оценки адекватности терапии помимо этого используется определение уровня свободного T_4, утром перед забором крови препарат принимать не следует, поскольку на протяжении примерно 9 ч после его приема уровень T_4 в крови существенно (на 15—20 %) повышается.

В связи с определенной «инертностью» изменений тиреотропной активности гипофиза у больных гипотиреозом первое контрольное исследование уровня ТТГ следует проводить не ранее чем через 2 мес. от начала заместительной терапии. Аналогичного интервала времени при повторном определении уровня ТТГ в крови следует придерживаться на протяжении всего периода титрования дозы левотироксина. Обычно чем выше исходный уровень ТТГ, тем продолжительнее период времени, необходимый для снижения его уровня до целевых значений. Если через 3—4 мес. не происходит нормализации уровня ТТГ при соблюдении больным рекомендуемой схемы приема левотироксина, суточную дозу данного препарата можно повысить на 25 мкг.

В первый год лечения контроль достигнутого уровня ТТГ следует проводить не реже 1 раза в полгода, так как на фоне компенсации гипотиреоза может возрасти метаболический клиренс левотироксина, а также снизиться остаточная секреция ЩЖ (например, у больных аутоиммунным тиреоидитом), что потребует увеличения дозы препарата.

Последующее динамическое наблюдение за пациентами с гипотиреозом предполагает ежегодный контроль уровня ТТГ. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе носит, как правило, пожизненный характер. Следует иметь в виду, что потребность в левотироксине может изменяться под воздействием

Таблица 4.31

Состояния, требующие коррекции дозы левотироксина при заместительной терапии гипотиреоза

Состояния, требующие:	Показания	Причины
Увеличения дозы	Снижение кишечной абсорбции L–T_4	Мальабсорбция, синдром «короткой кишки»; употребление пищи, богатой растительной клетчаткой; прием препаратов (секвестрантов желчных кислот, сукральфата, гидроокиси алюминия, сульфата железа)
	Возрастание потребности в L–T_4	Нарастание массы тела, беременность
	Увеличение клиренса L–T_4	Прием фенобарбитала, фенитоина, рифампицина, карбамазепина
	Неизвестный механизм	Прием амиодарона, серталина, хлорохина
Уменьшения дозы	Снижение потребности в L–T_4	Похудание, прием андрогенов
	Снижение клиренса L–T_4	Пожилой возраст

целого ряда физиологических, медикаментозных и других факторов, что необходимо учитывать при ведении больных гипотиреозом (табл. 4.31).

Так как уровень ТТГ в крови не может быть использован для контроля за лечением больных вторичным гипотиреозом, адекватность заместительной терапии у таких больных отражает уровень свободного T_4, соответствующий верхней трети нормальных значений для этого показателя.

Потребность в тироксине у новорожденных составляет 10—15 мкг/кг веса, а у детей — более 2 мкг/кг массы тела вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов. Во время беременности потребность в тироксине в среднем возрастает на 45 %, при этом уровни ТТГ и свободного T_4 в крови необходимо контролировать не реже 1 раза в 2 мес.

Наибольшие сложности заместительной терапии левотироксином связаны с лечением больных гипотиреозом с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как тиреоидные гормоны повышают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, увеличивая тем самым потребность миокарда в кислороде. Считается, что назначение левотироксина пожилым больным с ИБС может вызывать увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии, аритмий, инфарктов миокарда и даже случаев внезапной смерти. Вместе с тем ретроспективная оценка назначения тироксина 1503 больным гипотиреозом показала ухудшение течения кардиальной патологии лишь у 16 % больных и только в 2 % случаев терапия тироксином вызвала впервые возникшую стенокардию (Braverman L. I., 2000). При возникновении или нарастании приступов стенокардии на фоне приема тироксина рекомендуется снизить его дозу, оптимизировать антиангинальную терапию, а также провести более точную оценку нарушений коронарного кровотока.

При сочетании первичного гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью (синдром Шмидта) лечение гипотиреоза тироксином начинается только после или на фоне достижения компенсации гипокортицизма глюкокортикоидными гормонами.

До настоящего времени не существует единого мнения о целесообразности назначения левотироксина при субклиническом гипотиреозе. Вместе с тем, учи-

тывая, что метаболические и структурно-функциональные изменения в органах и тканях, характерные для явного гипотиреоза, выявляются уже при субклиническом гипотиреозе, у пациентов, не имеющих сопутствующей тяжелой кардиальной и другой соматической патологии, заместительную терапию левотироксином рекомендуется начинать уже на этой стадии заболевания. Особую осторожность следует проявлять пожилым пациентам, составляющим основную группу больных субклиническим гипотиреозом, так как риск развития побочных эффектов при назначении левотироксина таким больным достаточно высок. Целевые значения содержания ТТГ в крови при лечении больных субклиническим гипотиреозом, как правило, достигаются назначением левотироксина в дозе около 1 мкг/кг веса в сутки (50—75 мкг/сут). При отказе от лечения в случае субклинического гипотиреоза рекомендуют динамическое наблюдение за уровнем ТТГ с интервалом в 6 мес.

Препараты трийодтиронина и комбинированных препаратов тиреоидных гормонов (тиреотом, тирекомб) в настоящее время используются достаточно редко. После приема лиотиронина (T_3) происходит быстрый и значительный подъем уровня T_3 в крови, который нормализуется только через 2—4 ч. Таким образом, пациент, получающий лиотиронин, в течение нескольких часов находится в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза и имеет повышенный риск провоцирования или утяжеления сердечной патологии.

Показания к использованию комбинированных препаратов, согласно современным представлениям, ограничиваются случаями нарушения периферической конверсии T_4 в T_3, которое следует заподозрить при сохранении повышенного уровня ТТГ у больных, принимающих тироксин в дозах, превышающих расчетные. Вместе с тем некоторые клинические и экспериментальные исследования показали, что комбинированная терапия тиреоидными препаратами способствует более эффективному восстановлению уровней T_3 и T_4 в крови и в периферических тканях, а также более быстрой нормализации уровня ТТГ, улучшению общего тонуса и функции ЦНС по сравнению с лицами, получавшими монотерапию T_4.

В настоящее время большинство смешанных препаратов тиреоидных гормонов имеют не вполне физиологическое соотношение T_4 и T_3, равное 4 : 1 или 7 : 1, а также пик высвобождения T_3, что создает угрозу развития осложнений у больных с различными заболеваниями сердца. В связи с этим перспективным является создание комбинированных тиреоидных препаратов с соотношением T_4 и T_3, равным примерно 10 : 1, и с максимально замедленным высвобождением из препарата T_3, что позволит снизить риск неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Гипотиреоидная кома является редким, угрожающим жизни состоянием, которое развивается у лиц с длительно существующим нелеченным тяжелым гипотиреозом под воздействием ряда провоцирующих факторов.

Основной категорией больных, подверженных этому грозному осложнению, являются пожилые люди с нелеченным гипотиреозом. Развитию гипотиреоидной комы способствует действие провоцирующих факторов: охлаждение, особенно в сочетании с гиподинамией, сердечно-сосудистая недостаточность, острые инфекции, травмы, интоксикации, кровопотеря, хирургические вмешательства, прием алкоголя, а также препаратов, угнетающих функцию ЦНС (анестетиков, транквилизаторов, нейролептиков, опиоидов и т. д.).

В основе патогенеза гипотиреоидной комы лежит нарастающая гипоксия головного мозга, угнетение дыхательного центра, тканевого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотиреоза, гипоперфузии почек и синдрома неадекватной продукции вазопрессина (тиреоидные гормоны и вазопрессин являются антагонистами, и дефицит тиреоидных гормонов сопровождается относительным избытком вазопрессина), а также снижения сократительной функции миокарда (Fliers E., Wiersinga W. M., 2003).

Кома развивается постепенно (в течение нескольких недель или месяцев), при этом прогрессируют основные признаки гипотиреоза, нарастают сонливость, резкая заторможенность. Больные могут спать по 20 ч в сутки, периодически теряя сознание. Общими симптомами являются зябкость, сухость и желтоватый восковидный оттенок кожи, гипомимичность и отечность лица, потеря памяти, запоры, выпадение волос и бровей, глухой, низкий голос, одышка. Характерна гипотермия, температура тела обычно ниже 35 °С (иногда до 23 °С). У больных отмечаются брадикардия, пульс малого наполнения, гипотония, увеличение размеров сердца, резкое приглушение сердечных тонов, редкое дыхание, скопление жидкости в плевральных полостях. При лабораторных исследованиях выявляются анемия, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, гипонатриемия, метаболический и дыхательный ацидоз, дислипидемия с выраженной гиперхолестеринемией. Важнейшим лабораторным признаком тяжелого гипотиреоза является резко сниженный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с высоким уровнем ТТГ, однако срочное проведение гормональных исследований крови не всегда выполнимо.

При инструментальном обследовании у больных гипотиреоидной комой обнаруживаются низкий вольтаж зубцов и метаболические изменения на ЭКГ; рентгенологические и ультразвуковые признаки полисерозита со скоплением жидкости в брюшной, плевральной полостях и перикарде, а также нарушение ФВД по рестриктивному типу.

Гипотиреоидная кома является ургентным состоянием, требующим оказания неотложной медицинской помощи. Своевременная диагностика, быстрое начало лечения тиреоидными гормонами и выполнение других лечебных мероприятий существенно улучшают прогноз, однако даже при адекватной терапии летальность таких больных превышает 20 % (Wall C. R., 2000).

Основными направлениями лечения при гипотиреоидной коме являются: назначение глюкокортикоидных гормонов, проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами, устранение дыхательных нарушений, коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений и другие лечебные мероприятия.

В связи с достаточно частым сочетанием первичного гипотиреоза и хронической надпочечниковой недостаточности (а назначение больших доз тиреоидных гормонов может вызвать резкое усиление потенциально возможной недостаточности коры надпочечников) лечение начинают с введения глюкокортикоидов (Wall C. R., 2000; Fliers E., Wiersinga W. M., 2003). Обычно назначается водорастворимый гидрокортизон внутривенно капельно в дозе 50—100 мкг (можно по 10—15 мг преднизолона) каждые 8 ч, суточная доза которого может составлять 200 мкг в течение 2—3 дней. В последующем дозу глюкокортикоидов в соответствии с состоянием больного постепенно снижают.

Одновременно с инфузией гидрокортизона через назогастральный зонд начинают вводить L-тироксин по 100—150 мкг каждые 6 ч (400—500 мкг в первые

сутки). Если в течение двух суток нет отчетливого эффекта (повышения температуры тела), к терапии тироксином добавляют лиотиронин, который вводится внутривенно капельно или через назогастральный зонд в дозе 25 мкг однократно, а затем в той же дозе через 12 ч. В дальнейшем дозу левотироксина постепенно (на 1/3 от предшествующей в сутки) снижают до обычных доз, используемых для заместительной терапии.

Для коррекции дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств рекомендуется проведение активной оксигенации, при необходимости применяется ИВЛ. Могут использоваться также кофеин, кардиамин, камфора, диуретики, сердечные гликозиды. Нельзя вводить симпатомиметики, так как в сочетании с тироксином они могут вызвать повреждение миокарда и острую сердечную недостаточность.

Учитывая, что более чем у 1/3 больных с гипотиреоидной комой имеется острый или хронический инфекционный процесс, который вследствие повышенной гипореактивности и гипотермии не сопровождается лихорадкой, всем пациентам профилактически необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия (Sarlis N. J., Gourgiotis L., 2003).

Симптоматическая терапия гипотиреоидной комы включает пассивное согревание больного (укутывание) и постепенное повышение температуры воздуха в помещении (на 1 °С в час) до 25 °С, при этом внешние источники тепла для этих целей использовать нельзя из-за последующего расширения периферических артерий и вен, что может привести к гиповолемическому шоку. При гипонатриемии вводится физиологический раствор NaCl под контролем центрального венозного давления (ЦВД).

4.6. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Йододефицитные заболевания — это различные патологические состояния, обусловленные недостаточным поступлением в организм человека йода. Впервые данный термин был предложен по рекомендации экспертов ВОЗ в 1983 г. Спектр патологии организма человека, вызванной хронической йодной недостаточностью, был пересмотрен и конкретизирован в 2001 г. (табл. 4.32).

Заболевания, обусловленные дефицитом йода, являются наиболее распространенными среди неинфекционных болезней человека. В различных регионах мира в условиях йодной недостаточности проживает около 1,5 млрд человек, из них у 600 млн имеется увеличение ЩЖ, а 40 млн страдают выраженной умственной отсталостью. Следует подчеркнуть, что бóльшая часть терррритории России относится к регионам с умеренно выраженным йодным дефицитом (Герасимов Г. А. [и др.], 2002).

По данным ЭНЦ РАМН на 1995—1999 гг., фактическое среднее потребление йода жителем России составляет 40—80 мкг/сут. Йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных слоев населения, что объясняется характером их питания. Эпидемиологические исследования специалистов ЭНЦ РАМН показали, что распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15—25 %, а по отдельным регионам достигает 40 % (Дедов И. И. [и др.], 1999).

Таблица 4.32

Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Период жизни	Клинические проявления
Внутриутробный период	Аборты
	Мертворождение
	Врожденные аномалии
	Повышение перинатальной смертности
	Повышение детской смертности
	Неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухонемота, косоглазие
	Микседематозный кретинизм: умственная отсталость, гипотиреоз, низкорослость
	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 в условиях радиоактивного загрязнения

Этиология и патогенез. Суточная потребность в йоде — важнейшем микроэлементе, обеспечивающем жизнедеятельность человека, составляет 150—200 мкг/сут. Кроме дефицита йода в воде и продуктах питания определенное значение в развитии йододефицитного зоба и связанного с ним гипотиреоза имеют и другие факторы, относящиеся к пермиссивным. Так, определенное значение имеет употребление с пищей веществ, обладающих зобогенным эффектом и получивших название гойтрогенов, или струмогенов. К ним относятся различные биологические соединения (тиоционаты, флавоноиды, тиоксизолидоны и др.), содержащиеся в некоторых видах овощей (соя, арахис, кассава, редька, турнепс, цветная капуста и др.). Указанные вещества могут ингибировать тиреоидную пероксидазу в тиреоцитах, захват йода, его транспорт и органификацию в ЩЖ.

Кроме того, имеет значение недостаточное поступление в организм с едой и водой таких микроэлементов, как кобальт, медь, цинк, молибден и др. Рядом исследователей доказано, что некоторые микроорганизмы содержат прогойтрин, который в организме человека под влиянием некоторых ферментов метаболизируется в гойтрин — активный ингибитор органификации йода в ЩЖ.

В условиях недостаточного поступления и/или нарушения в организме органификации йода — важнейшего субстрата тиреоидогенеза, снижается выработка тиреоидных гормонов, а также компенсаторно возрастает чувствительность рецепторов к ТТГ. Под влиянием ТТГ происходит гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, а также активируются все этапы метаболизма йода в ЩЖ. Происходит усиление выработки биологически более активного T_3, для синтеза которого требуется меньшее количество йода. Другой компенсаторной реакцией является повышение активности дейодиназ и периферического превращения T_4 в T_3. Гиперплазия тиреоцитов сопровождается неодинаковым ростом и делением различных участков тиреоидной паренхимы, что наряду с формированием зоба

приводит к узлообразованию и неопластическим процессам в ЩЖ. При многолетнем существовании коллоидных узлов в тиреоцитах некоторых из них происходят мутации рецепторов к ТТГ и формируется функциональная автономия с неконтролируемой ТТГ секрецией тиреоидных гормонов, приводящей к развитию тиреотоксикоза.

К заболеваниям ЩЖ, связанным с йододефицитом, относятся: диффузный эутиреоидный зоб; узловой (многоузловой) эутиреоидный зоб; узловой (многоузловой) токсический зоб; функциональная автономия ЩЖ; первичный гипотиреоз (в районах с тяжелым дефицитом йода).

Последствия йодного дефицита зависят от возраста, в котором организм испытывал его недостаток. Наиболее неблагоприятные последствия дефицит йода оказывает на беременных женщин и неонатальное развитие ребенка, функционирование и развитие центральной нервной системы которого непосредственно зависят от адекватности тиреоидогенеза. Организм плода преимущественно получает тиреоидные гормоны, секретируемые собственной ЩЖ, так как материнские T_3 и T_4 лишь в небольших количествах проникают через плацентарный барьер. С другой стороны, организм матери является единственным источником йода для секреции тиреоидных гормонов ЩЖ плода. В период беременности потребности материнского организма в йоде и тиреоидных гормонах значительно возрастают, что связано с действием ряда факторов: гиперпродукцией хорионического гонадотропина, обладающего ТТГ-подобным действием на ЩЖ; стимулирующим действием высокого уровня эстрогенов на продукцию ТСГ, который уменьшает количество свободных фракций T_3 и T_4; влиянием фетоплацентарного комплекса на повышение метаболизма тиреоидных гормонов и повышение почечного клиренса йода. Совокупность указанных факторов приводит к тому, что в норме продукция T_4 во время беременности возрастает примерно на 30—50 %. Вместе с тем даже умеренный недостаток йода в период беременности может приводить к формированию зоба и гипотиреозу в организме матери и плода.

Частота врожденного гипотиреоза в регионах с достаточным обеспечением йода составляет в среднем 1 : 4000 новорожденных. В регионах с тяжелым дефицитом йода заболеваемость данной формой патологии увеличивается до 5—6 случаев на 4000 детей, уровень ТТГ свыше 5 мЕД/л по результатам неонатального скрининга на гипотиреоз имеют более 50 % новорожденных (Dunn J., 1996).

Недостаток тиреоидных гормонов ведет к необратимым нарушениям функций мозга у плода и новорожденного, приводящим к умственной отсталости и кретинизму. Наиболее критичным является период между вторым триместром беременности и третьим годом после рождения. От дефицита тиреоидных гормонов страдает не только мозг ребенка, но и его слух, зрительная память и речь. На фоне даже умеренного дефицита йода в среднем на 10—15 % снижаются умственные способности всего населения, что представляет собой серьезную угрозу интеллектуальному потенциалу всей нации. По мнению экспертов ВОЗ, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить. В условиях дефицита йода риск развития любого хронического заболевания повышается на 24—45 % (Laurberg P., 2000; Щеплягина Л. А., 1999).

Диагностика. Так как более 80 % поступившего в организм йода выводится почками, наиболее адекватным критерием, характеризующим уровень потребле-

ния человеком йода с водой и пищей, принято считать экскрецию йода с мочой. Содержание йода в моче является количественным и прямым показателем йодной обеспеченности. Вместе с тем из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека. На популяционном уровне этот метод отражает величину потребления йода населением обследуемого региона.

Проведение исследований осуществляется в аккредитованных в установленном порядке лабораториях. Концентрация йода определяется в разовой порции мочи арсенитно-цериевым методом и выражается в мкг %, мкг/л или ммоль/л, при этом при переходе из одной размерности в другую следует учитывать, что 100 мкг/л = 10 мкг % = 0,79 ммоль/л.

Для оценки обеспеченности популяции йодом проводится исследование содержания йода в суточной моче в выборке, составляющей не менее 100 чел. Затем рассчитывается медиана йодурии, которая представляет собой среднюю величину йодурии в конкретной выборке обследованных. Критерии тяжести йодного дефицита на популяционном уровне в соответствии с величиной медианы йодурии представлены в табл. 4.33.

Количественным, но непрямым показателем выраженности йодного дефицита является частота зоба в популяции (табл. 4.34). Следует иметь в виду, что данный показатель отражает прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом. Для развития зоба в условиях йодного дефицита требуется достаточно длительное время (2—3 года и более), а после нормализации потребления йода требуется несколько лет, прежде чем частота зоба у школьников снизится ниже 5 %. В этой связи определение частоты зоба следует считать дополнительным (по отношению к исследованию концентрации йода в моче) показателем йодного дефицита.

Согласно существующим нормативам, при использовании УЗИ у взрослых (старше 18 лет) зоб диагностируется в том случае, если объем железы у женщин превышает 18 мл, а у мужчин — 25 мл. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нор-

Таблица 4.33

Эпидемиологические критерии оценки состояния йодной обеспеченности в зависимости от уровня йода в моче на популяционном уровне

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Выраженность йодного дефицита
< 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	Увеличенное потребление йода

Таблица 4.34

Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита, основанные на распространенности зоба в популяции

Степень тяжести йодного дефицита	Дефицит йода отсутствует	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Частота зоба, %	Менее 5	5—19,9	20—20,9	Более 30

мативными показателями (в зависимости от возраста или площади поверхности тела), полученными в регионах без дефицита йода (где медиана концентрации йода в моче превышает 100 мкг/л).

Объем ЩЖ в существенной мере зависит не только от возраста ребенка, но и от его роста и массы тела. В этой связи наиболее целесообразным представляется использование нормативов объема ЩЖ, рассчитанных относительно площади поверхности тела.

Диагноз диффузного эутиреоидного зоба — основного клинического проявления йодной недостаточности у взрослых и детей — помимо определения объема ЩЖ с помощью УЗИ основывается на определении в крови тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител. У большинства больных диффузным эутиреоидным зобом уровни T_3, T_4 и тиротропного гормона (ТТГ) и антитиреоидных антител остаются в пределах нормы и лишь в случае тяжелого йодного дефицита уровень ТТГ повышается до 5—10 мМЕ/л (Фадеев В. В., 2003).

Обычно у лиц с эутиреоидным зобом вследствие йодного дефицита гипотиреоз развивается на фоне выраженной гиперплазии ЩЖ (II степени и выше). Возрастание в крови уровня тиротропного гормона (ТТГ) у лиц со сравнительно небольшим зобом требует исключения аутоиммунного тиреоидита, о котором может свидетельствовать повышение уровня антител к ТГ и ТПО. Характерным признаком диффузного эутиреоидного зоба является повышенное (более 50 %) поглощение радиоактивного йода при оценке йодпоглотительной функции ЩЖ.

Лечение. При лечении больных диффузным эутиреоидным зобом используются препараты трех групп: содержащих физиологические дозы йода (йодомарин, йодид), тиреоидные гормоны (левотироксин, эутирокс) и их комбинации (йодтирокс, тиреокомб). Сравнительная оценка преимуществ и недостатков использования препаратов указанных групп представлена в табл. 4.35.

Таблица 4.35

Достоинства и недостатки различных методов лечения диффузного эутиреоидного зоба у взрослых

Препарат	Достоинства	Риск и ограничения
Йод	Этиопатогенетический характер лечения Безопасность при соблюдении противопоказаний Доступность	Ограничение применения у лиц старше 45 лет Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза
L–T_4	Высокая терапевтическая эффективность	Синдром отмены Медикаментозный тиреотоксикоз Необходимость подбора дозы препарата Необходимость контроля ТТГ
Комбинация йода и L–T_4	Высокая терапевтическая эффективность Меньшая склонность к синдрому отмены Меньшая частота побочных реакций Облегченный мониторинг дозы	Относительно высокая стоимость препаратов

Основным недостатком монотерапии левотироксином является развитие синдрома отмены, который характеризуется возникновением рецидива зоба вскоре после отмены препарата. Главным преимуществом комбинированной терапии является более быстрое (по сравнению с монотерапией йодом) достижение уменьшения объема ЩЖ, обусловленное приемом левотироксина, и предупреждение синдрома отмены вследствие назначения препаратов йода (Петунина Н. А., 2003).

Наиболее этиологически и патогенетически обоснованным методом лечения диффузного эутиреоидного зоба (эндемического, спорадического) является назначение йодсодержащих препаратов. Противопоказаниями к их назначению являются тиреотоксикоз любой этиологии и узловой зоб с признаками функциональной автономии ЩЖ («горячие» узлы или снижение уровня ТТГ крови ниже 0,5 мМЕ/л).

В начале лечения больным молодого (до 45 лет) возраста рекомендуется прием йодомарина или йодида в дозе 200 мкг в день. Детям и подросткам указанные препараты назначают в дозе 100 мкг. Эффективность терапии контролируется при помощи УЗИ, которое проводится 1 раз в 6 мес. Назначение йода приводит к достаточно быстрому подавлению гипертрофического компонента зоба, связанного с компенсаторным увеличением размеров тиреоцитов. При отсутствии изменений размеров ЩЖ через 6—12 мес. лечения к терапии добавляется левотироксин в дозе 100—150 мкг/сут, либо осуществляется переход на монотерапию левотироксином в супрессивных дозах. Начинать лечение больным старше 45 лет необходимо с левотироксина. Рекомендуемый уровень ТТГ в крови должен составлять 0,1—0,5 мЕД/л. После достижения стойкой нормализации объема ЩЖ больному отменяется левотироксин и назначается монотерапия препаратами йода в суточной дозе 100—200 мкг.

Профилактика. Для нормального развития детей и функционирования взрослого организма рекомендуются следующие суточные нормы потребления йода (ВОЗ, 2005):

— 90 мкг/сут для детей в возрасте до 24 мес.;
— 150 мкг/сут для детей старше 24 мес.; подростков и взрослых;
— 250 мкг/сут для беременных женщин;
— 250 мкг/сут для женщин, кормящих грудью.

Указанного уровня йодной обеспеченности можно добиться с помощью методов массовой, групповой и индивидуальной йодной профилактики.

Основной стратегией массовой йодной профилактики и ликвидации йододефицита в России является всеобщее йодирование соли. Указываются следующие преимущества использования йодированной соли для этих целей:

— соль потребляется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве (6—10 г/сут) в течение всего года;
— это дешевый продукт, который доступен всем слоям населения;
— йодированную соль невозможно передозировать.

В настоящее время всеобщее йодирование поваренной соли признано базовым, универсальным, высокоэкономичным и безальтернативным методом массовой йодной профилактики.

В 1998 г. в России принят новый стандарт на йодированную поваренную соль, который предполагает внесение в нее 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия, использование которого повышает качество йодирования соли, увеличивает сроки ее хранения и реализации.

Для оценки эффективности программ массовой йодной профилактики используются два критерия: охват населения йодированной солью и концентрация йода в моче. Массовая профилактика йододефицита считается эффективной в том случае, когда более 90 % населения потребляет йодированную соль. Если содержание йода в соли оптимально, то на фоне ее массового использования медиана концентрации йода в моче должна находиться в пределах от 100 до 300 мкг/л.

Так как в определенные периоды жизни (подростковый период, беременность, кормление грудью) потребность в микроэлементах возрастает, организм нуждается в регулярном дополнительном приеме физиологических доз йода. В таких случаях проводится индивидуальная или групповая йодная профилактика. Групповая йодная профилактика проводится среди групп лиц повышенного риска по развитию йододефицитных заболеваний (дети, подростки, беременные и кормящие женщины, женщины детородного возраста) и заключается в регулярном длительном приеме медикаментозных препаратов, содержащих физиологическую дозу калия йодида: для детей до 12 лет — 50—100 мкг в день; для подростков и взрослых — 100—200; при беременности и во время кормления грудью — 200 мкг в день.

Индивидуальная йодная профилактика проводится у отдельных лиц путем назначения препаратов, содержащих физиологическую дозу калия йодида. В группах повышенного риска по развитию йододефицитных заболеваний предпочтительнее использовать препараты, содержащие стандартизованную дозу йода (йодомарин, йодид).

Правильная организация йодной профилактики требует четкого учета дозы йода, вводимого в состав различных продуктов. При наличии многочисленных источников йода кроме поваренной соли и лекарственных препаратов (питьевая вода, молочные продукты, хлебо-булочные изделия, напитки) сложно контролировать дозу йода, получаемую каждым конкретным пациентом, и, следовательно, невозможно вносить соответствующие коррективы в программы йодной профилактики.

4.7. УЗЛОВОЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Узловой эутиреоидный зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные (очаговые) образования в ЩЖ на фоне сохраненной тиреоидной функции, выявляемые с помощью пальпации и/или УЗИ (реже — других методов визуализации). Если при этом размеры ЩЖ не изменены, говорят о наличии у больного узлового зоба, а если увеличены — диагностируют диффузно-узловой зоб.

Узловой зоб является весьма распространенным заболеванием. Следует отметить, что выявляемость узлов в ЩЖ зависит от метода исследования. Так, при пальпации в районах с достаточным содержанием йода в пище и воде узловой зоб выявляется у 4—6 %, а в в зонах зобной эндемии — у 8—10 % обследованных (Asccraft M. W., Van Herle A. J., 1981). С помощью метода УЗИ узлы в ЩЖ диагностируются у 30 % взрослого населения, а при аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы отмечаются более чем у 50 % больных (Burch H., 1995).

Патологическое и прогностическое значение узлового зоба ограничивается следующими факторами: узловое образование может оказаться злокачественной опухолью ЩЖ (небольшой риск); значительно увеличенная ЩЖ может сдавливать окружающие ткани и органы и/или формировать косметический дефект (небольшой риск); длительно существующие узлы в ЩЖ могут приобретать функциональную автономию и приводить к тиреотоксикозу (существенный риск).

Клиническое понятие «узловой зоб» весьма неоднородно по содержанию, так как объединяет все нозологические (морфологические) формы заболеваний ЩЖ, которые характеризуются наличием в ней очаговых образований. К ним относятся:

- очаговые гиперплазии (коллоидный узел);
- киста (простая и сложная);
- псевдоузлы (при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита);
- фолликулярная аденома;
- рак (из А-клеток, В-клеток и С-клеток);
- метастаз рака других локализаций;
- редкие изменения (очаг лимфомы, паразитарные болезни, сифилис).

Коллоидные узлы с различной степенью пролиферации являются самой частой формой узловых образований ЩЖ, на долю которых приходится примерно 85—90 %. Коллоидные узлы имеют поликлональную природу, т. е. являются результатом пролиферации отдельных участков тиреоидной ткани и по морфологии не относятся к опухолям ЩЖ. В ряде случаев происходит дегенерация ткани узла с формированием *сложной кисты*, когда часть ткани замещается кистозной жидкостью, представляющей собой коллоид. Другим механизмом формирования сложной кисты является кровоизлияние в узел, при этом кистозная жидкость имеет геморрагический характер.

Простые кисты в ЩЖ встречаются гораздо реже и образуются из расширенных фолликул путем постепенного накопления коллоида. В такой кисте отсутствует тканевой (солидный) компонент, а кистозное содержимое представляет собой жидкость, различную по таким характеристикам, как прозрачность, вязкость и оттенки желтого цвета. На долю кист приходится 3—5 % узловых образований ЩЖ.

Термин «псевдоузел», или «ложный узел», используется в том случае, когда объемное образование, определяемое при пальпации ЩЖ у больных аутоиммунным тиреоидитом, является результатом локальной гипертрофии тиреоидной ткани и/или очаговой лимфоидной инфильтрации, наблюдаемой у многих больных с гипертрофической формой данного заболевания.

Фолликулярная аденома является доброкачественной опухолью ЩЖ (имеет моноклональное происхождение) и встречается примерно у 15—25 % больных с узловым зобом. Фолликулярная аденома наиболее часто развивается из А-клеток и морфологически подразделяется на трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). В более редких случаях фолликулярная аденома происходит из В-клеток (клеток Гюртле — Ашкенази) и носит название гюртлеклеточной.

Рак ЩЖ встречается в среднем у 5 % лиц с узловым зобом. Весьма редко в клинической практике встречаются узловые образования другой природы (лимфомы, паразитарные болезни и др.).

Клиника. Часто больные с узловым зобом не предъявляют никаких жалоб. При наличии достаточно крупных узлов, особенно при их расположении за ключицей, или с частично-загрудинным расположением или при их развитии на фоне диффузной гиперплазии ЩЖ, больные могут предъявлять жалобы на припухлость в области шеи или изменения конфигурации шеи, а также на чувство давления и дискомфорта в области ЩЖ. При кровоизлиянии в узел больной может отмечать внезапное образование болезненного опухолевидного образования в области шеи.

Наиболее важным методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. Выявляемость узлов ЩЖ с помощью пальпации зависит от опыта врача, плотности ткани, образующей узел, а также некоторых факторов, которые могут затруднять пальпацию (короткая и полная шея, низкое и загрудинное расположение ЩЖ, выраженность шейной мускулатуры). Считается, что при наличии необходимого навыка пальпация ЩЖ позволяет выявить узлы, размер которых составляет 1—1,5 см и более. Узлы меньших размеров могут диагностироваться лишь при большой плотности их ткани. С другой стороны, в некоторых случаях не удается пропальпировать узловые образования больших размеров в связи с тем, что плотность их ткани примерно соответствует плотности окружающей узел тиреоидной паренхимы.

При выявлении узла в ЩЖ необходимо проводить оценку таких его признаков, как размеры, плотность, однородность, подвижность, болезненность, характер поверхности. Кроме того, необходимо тщательно проводить пальпацию регионарных лимфоузлов. Клиническими признаками, повышающими вероятность рака ЩЖ у больных узловым зобом, являются следующие:

Анамнестические данные:
- возраст < 20 или > 60 лет;
- облучение шеи или лица;
- мужской пол;
- семейный анамнез медуллярного рака;
- увеличение размеров узла в период наблюдения;
- охриплость голоса.

Данные физикального обследования:
- плотный (твердый) безболезненный узел;
- региональная лимфоаденопатия;
- спаянность узла с окружающими тканями;
- паралич голосовых связок.

Диагностика. Любой пальпируемый узел ЩЖ требует дальнейшего обследования, направленного на оценку его морфометрических характеристик (размеры, количество, структура и т. д.) и функциональной активности.

При лабораторной оценке тиреоидной функции на первом этапе проводится оценка уровня ТТГ высокочувствительным методом. При нормальном уровне ТТГ диагностируется эутиреоидное состояние, а при отклонении уровня ТТГ от нормы проводится определение свободных фракций T_4 и T_3 в крови. Выявление нарушенной функции ЩЖ снижает вероятность обнаружения у больного узловым зобом рака ЩЖ.

Повышение титра АТ-ТГ и АТ-ТПО в крови у больных узловым зобом позволяет установить диагноз аутоиммунного тиреоидита, что важно при проведении дифференциальной диагностики с данным заболеванием. Вместе с тем

следует подчеркнуть, что определение уровней тиреоглобулина и антитиреоидных антител не имеет существенного значения для диагностики рака ЩЖ.

При подозрении на медуллярный рак у больного определяется содержание в крови кальцитонина, повышенный уровень которого подтверждает диагноз С-клеточной карциномы ЩЖ.

Ультразвуковое исследование ЩЖ является важнейшим методом диагностики узлового зоба. Показанием для проведения УЗИ является подозрение на любую патологию ЩЖ, возникшее на основании жалоб пациента, данных пальпации и/или гормонального исследования. Метод УЗИ позволяет верифицировать клинический диагноз узлового зоба, определить количество узлов, их размеры и структуру, а также определить объем и характер изменений тиреоидной ткани.

Разрешающая способность современных аппаратов УЗИ позволяет визуализировать очаговые образования в ЩЖ, размер которых составляет 2—3 мм. Вследствие технических трудностей морфологической оценки и нозологической диагностики случайно выявленных с помощью УЗИ узлов в ЩЖ размером 5—10 мм (инциденталом) обнаружение указанных образований не требует проведения активных диагностических и лечебных мероприятий в связи с сомнительностью их патологического значения (De Groot J., Pacini F., 2004). В настоящее время не требует отнесения к категории узлового образования в ЩЖ очаговых изменений, размер которых менее 5 мм, что соответствует максимальному размеру нормального тиреоидного фолликула.

Необходимо подчеркнуть, что экономически и клинически не оправдано выполнение УЗИ в качестве скринингового метода при отсутствии каких-либо данных, свидетельствующих о патологии ЩЖ (Дедов И. И. [и др.], 2004).

Хотя считается, что метод УЗИ не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы в ЩЖ, косвенными признаками рака ЩЖ являются гипоэхогенность и нечеткость контуров узла, а также наличие увеличенных регионарных лимфоузлов.

В соответствии с клиническими рекомендациями практически всех национальных тиреоидологических ассоциаций различных стран мира любой пальпируемый узел или узел, размер которого $\geqslant 10$ мм, нуждается в проведении тонкоигольной биопсии с последующим цитологическим исследованием. При меньших размерах узлового образования тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ проводится только в тех случаях, если имеются анамнестические, клинические или ультразвуковые признаки, подозрительные на злокачественный характер узла.

Другим показанием к выполнению ТАБ при узловом зобе является клинически значимое увеличение размеров ранее выявленного узла в ЩЖ при динамическом наблюдении (более 5 мм за 6 мес.).

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ при наличии необходимого опыта у врача, производящего пункцию, и врача-цитолога во всех случаях позволяет правильно определить дальнейшую лечебную тактику (оперативное или консервативное лечение) в отношении больного с узловым зобом. Несмотря на то что с помощью ТАБ ЩЖ не всегда можно различить высоко дифференцированный фолликулярный рак и фолликулярную аденому ЩЖ, в сомнительных случаях дается цитологическое заключение «фолликулярная опухоль», которое также является показанием к оперативному лечению.

Сцинтиграфия ЩЖ является важным методом диагностики, используемым у больных узловым зобом. Для проведения тиреосцинтиграфии обычно приме-

няются препараты ^{99m}Tc. Основным показанием к сцинтиграфии при узловом зобе является подозрение на функционально автономные узлы в ЩЖ при выявлении у больного сниженного уровня ТТГ в крови. Следует помнить, что наибольший риск формирования функционирующих узлов в ЩЖ имеют пожилые больные с длительно существующим узловым зобом. При подозрении на компенсированную функциональную автономию ЩЖ (понижение уровня ТТГ при наличии нормальных показателей T_3 и T_4 и наличие «теплых» узлов в ЩЖ) более информативным является проведение супрессивной тиреосцинтиграфии. Хотя методика выполнения данного исследования еще остается предметом дискуссии, наиболее часто супрессивная сцинтиграфия проводится через 10 дней после приема больными левотироксина в дозе 200 мкг/сут.

Тиреосцинтиграфия неинформативна для обнаружения узлов ЩЖ и оценки их размеров, а также имеет низкую диагностическую значимость при раке ЩЖ, так как оказалось, что автономно функционирующие узлы в ЩЖ могут быть злокачественными в 6—10 % случаев, а 80—90 % «холодных» узлов являются доброкачественными (Hegedus L., 2004). В связи с этим данный метод не является конкурирующим с УЗИ и ТАБ ЩЖ методом исследования для верификации пальпируемых узлов.

Некоторые авторы рекомендуют использовать метод тиреосцинтиграфии для определения показаний к проведению оперативного вмешательства у пожилых больных с наличием относительных противопоказаний к оперативному лечению, у которых при ТАБ узла ЩЖ был установлен цитологический диагноз «фолликулярная опухоль». При выявлении признаков функциональной автономии узла (низкий риск рака ЩЖ) таким больным рекомендуется динамическое наблюдение или этаноловая деструкция узлового образования в связи с высоким риском выполнения резекции ЩЖ.

Лечение. Лечебная тактика по отношению к больным узловым эутиреоидным зобом может быть различной и включает в себя динамическое наблюдение, супрессивную терапию препаратами тиреоидных гормонов, оперативное лечение, терапию радиоактивным йодом ^{131}I и альтернативные методы лечения. Алгоритм обследования и лечения больных с узлами в ЩЖ представлен на рис. 4.2.

Динамическое наблюдение в настоящее время считается наиболее предпочтительным подходом к ведению больных с узловым коллоидным зобом и включает: контроль уровня ТТГ в крови 1 раз в 6—12 мес., проведение УЗИ ЩЖ 1 раз в 6—12 мес. При отчетливом росте узла (более 0,5 см за 6 мес.) повторно выполняется ТАБ. Следует иметь в виду, что медленный рост свойствен большинству коллоидных узлов и не свидетельствует о злокачественном характере узлового образования.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов больных с узловым зобом проводится с целью предотвращения или замедления дальнейшего роста узловых образований, а также уменьшения размеров ЩЖ при наличии диффузного зоба.

Физиологическое обоснование супрессивной терапии левотироксином больных узловым зобом заключается в том, что тиреоидные гормоны по механизму отрицательной обратной связи подавляют секрецию ТТГ, который является важнейшим фактором пролиферации тиреоидного эпителия. В связи с этим

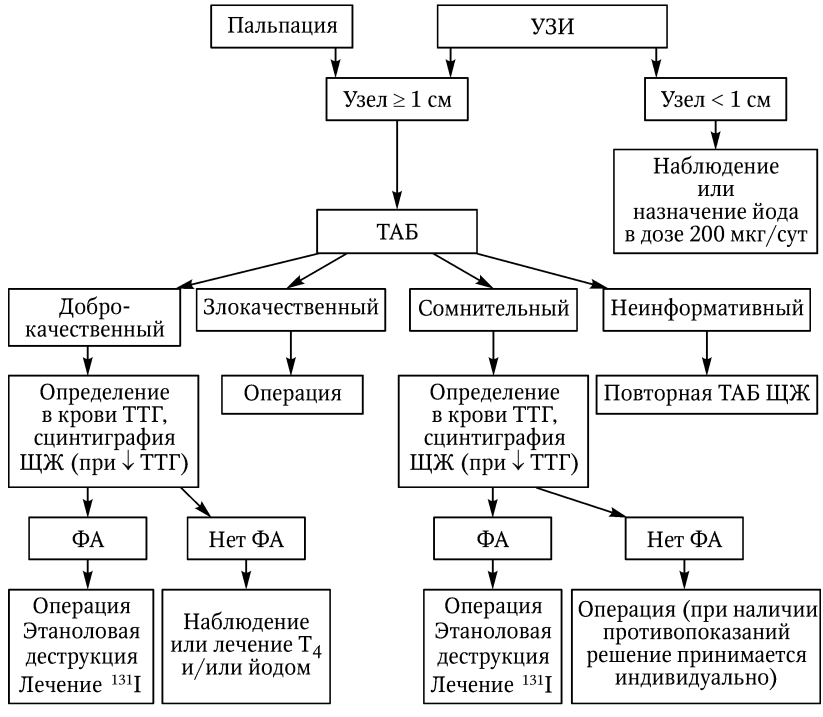


Рис. 4.2. Алгоритм диагностики и лечения узлового зоба:

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия; ТТГ — тиреотропный гормон; УЗИ — ультразвуковое исследование; ФА — функциональная автономия узла; ЩЖ — щитовидная железа

предполагается, что длительная супрессия ТТГ способствует замедлению роста, или регрессу узловых образований в ЩЖ.

Несмотря на широкое применение супрессивной терапии в клинической практике, до настоящего времени не получены убедительные доказательства положительного влияния такого лечения на течение и прогноз узлового зоба. Считается, что супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов приводит к уменьшению размера узловых образований в ЩЖ лишь у отдельных пациентов (не более чем у 20 %). Вместе с тем супрессивная терапия левотироксином приводит к уменьшению размеров ЩЖ у большинства больных диффузно-узловым зобом.

С учетом недостаточно отчетливого положительного влияния супрессивной терапии узлового зоба важнейшим условием ее проведения является безопасность для больного. При принятии врачом положительного решения о проведении супрессивной терапии необходимо иметь в виду следующие ограничения:

- возраст больного до 50 лет;
- достаточная мотивация и комплаентность больного;
- узел, размер которого менее 3 см;
- преимущественно паренхиматозный тип строения узла;
- отсутствие сопутствующей кардиальной и другой тяжелой соматической патологии.

Кроме возрастных и кардиологических ограничений существуют эндокринологические противопоказания для назначения супрессивных доз левотирок-

сина: базальный уровень ТТГ < 0,5 мЕД/мл, а у больных с многоузловым зобом — < 1,0 мЕД/мл; повышенное накопление РФП узлом при тиреосцинтиграфии.

Несмотря на отсутствие единых алгоритмов супрессивной терапии узлового зоба тиреоидными препаратами, рекомендуется придерживаться следующих принципов. Терапию препаратами тиреоидных гормонов начинают только при условии доказанного с помощью ТАБ доброкачественного характера узла в ЩЖ и после исключения функциональной автономии узлов в ЩЖ.

Основным препаратом супрессивной терапии является левотироксин (L-тироксин, эутирокс). Некоторые авторы отдают предпочтение комбинированным препаратам тироксина и йода (тиреокомб, йодтирокс). Уровень ТТГ в крови у больных, получающих супрессивную терапию, не должен превышать 0,5 мМЕ/л при солитарном узле в ЩЖ и составлять 0,5—1,0 мЕД/л — при многоузловом зобе, что обычно достигается назначением левотироксина в дозе 1,8—2,2 мкг/кг массы тела. Титрование дозы левотироксина начинают с малой дозы (обычно 25 мкг/сут), которую постепенно повышают до минимально эффективной.

Рекомендуемая длительность лечения препаратами тиреоидных гормонов составляет не менее 1 года. Лечение должно проводиться под контролем УЗИ, которое обычно выполняется 1 раз в 6 мес. При развитии побочных эффектов, плохой переносимости, отсутствии эффекта (продолжающийся рост узла) терапию следует прекратить. При росте узла проводится повторная ТАБ и решается вопрос об оперативном лечении.

После 1—1,5 лет непрерывного приема тиреоидных препаратов необходимо сделать перерыв в лечении с последующим динамическим наблюдением за пациентом. Так как после отмены левотироксина в результате снижения интратиреоидного йода может развиться «синдром отмены» с ростом узла, больному следует назначать препараты йода в физиологической дозировке (200 мкг/сут) или рекомендовать употребление в пищу йодированной соли.

Супрессивная терапия левотироксином не показана для профилактики рецидива узлового зоба после резекции ЩЖ, так как ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что назначение левотироксина не снижает частоту рецидивов узлов, которые составляют 10 % за 8 лет.

При выявлении непальпируемых узлов, размер которых меньше 1 см, ТАБ не проводится, а назначается пробная терапия препаратами йода (йодомарин) в профилактической дозировке, составляющей 150—200 мкг/сут, с последующим контролем УЗИ через 12 мес. от начала их приема.

К побочным эффектам и осложнениям супрессивной терапии левотироксином узлового зоба относятся плохая субъективная переносимость, которая проявляется признаками тиреотоксикоза (чувство жара, раздражительность, сердцебиения, чувство внутренней дрожи и т. д.); остеопения и остеопороз, а также кардиальные нарушения в виде появления или усиления признаков сердечной недостаточности, аритмий, ухудшения течения ИБС, гипертонической болезни.

Показаниями к оперативному лечению узлового эутиреоидного зоба являются:

- признаки компрессии окружающих тканей;
- косметический дефект;
- наличие или высокий риск развития декомпенсированной функциональной автономии.

Объем оперативного вмешательства при узловом эутиреоидном зобе продолжает обсуждаться. Большинство хирургов в таких случаях придерживаются

выполнения органосберегающих операций — различных по объему резекций ЩЖ с удалением тиреоидной паренхимы, содержащей узлы. Вместе с тем, по мнению ряда авторов, при многоузловом зобе с изменениями в обеих долях ЩЖ более адекватным объемом оперативного вмешательства является субтотальная тиреоидэктомия, так как сохранение большого объема тиреоидной ткани является нецелесообразным и патогенетически неоправданным в связи с достаточно большим риском развития рецидива узлового зоба после операции.

Терапия радиоактивным йодом является методом, альтернативным оперативному вмешательству при компрессии органов шеи и косметическом дефекте, так как приводит к уменьшению размеров зоба на 30—80 % от исходного объема после приема одной дозы ^{131}I. Очевидным преимуществом лечения радиоактивным йодом является возможность его использования у пожилых лиц с высоким риском оперативного вмешательства вследствие сопутствующей соматической патологии. Кроме того, радиойодтерапия считается методом выбора при функциональной автономии узлов в ЩЖ. Вместе с тем применение терапии ^{131}I при узловом зобе в нашей стране весьма ограничено техническими возможностями и недостаточным количеством профильных учреждений.

Метод этаноловой деструкции (склеротерапии) относится к нехирургическим методам лечения узлового зоба, при котором все манипуляции внутри кисты или узла ЩЖ выполняются через пункционную иглу под контролем УЗИ. Основными показаниями к проведению этаноловой деструкции узлов являются: кисты и коллоидные узлы с кистозной дегенерацией, а также функционально автономные узлы. Данный метод лечения особенно показан больным узловым зобом с высоким риском развития осложнений после оперативного вмешательства в связи с наличием сопутствующей соматической патологии.

Метод заключается во введении в узел или полость кисты чистого этанола в объеме, составляющем $^{1}/_{2}$ или $^{2}/_{3}$ объема узла (кисты) под контролем УЗИ. При большом объеме кисты перед введением этанола производится эвакуация кистозного содержимого. При соблюдении методики этаноловая деструкция безопасна. К возможным побочным эффектам относятся болезненность в области шеи и повышение температуры тела, которые обычно исчезают в течение 1—2 дней. В редких случаях возникают такие осложнения, как парез возвратного нерва, проявляющийся появлением преходящей дисфонии, а также развитие атрофии доли ЩЖ.

4.8. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИН

Физиология щитовидной железы во время беременности. Гормоны ЩЖ оказывают влияние на половое развитие, гормональную и овуляторную функции яичников. Тиреоидные гормоны необходимы для физиологического течения беременности: они участвуют в регуляции роста и развития трофобласта, в частности оказывают стимулирующее влияние на эндокринную функцию трофобласта. В период внутриутробного развития под контролем тиреоидных гормонов осуществляются процессы эмбриогенеза, дифференцируются и созревают практически все органы и системы органов, закладываются и формируются основные функции мозга, определяя в дальнейшем интеллектуальное развитие.

Широко распространенное представление о значительном усилении функции ЩЖ во время физиологически протекающей беременности основано на увеличении размеров ЩЖ и уровня общих фракций тиреоидных гормонов в крови беременных женщин. Во время беременности на ЩЖ оказывают влияние три фактора: возрастание степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови, повышение в крови уровня хорионического гонадотропина (ХГ) и развитие относительного дефицита йода. Увеличение ЩЖ при беременности является компенсаторной реакцией на развивающийся дефицит йода, так как, с одной стороны, часть его переходит через плаценту и утилизируется ЩЖ плода, с другой — во время беременности увеличивается почечный клиренс йода за счет усиления клубочковой фильтрации. В регионах с достаточным потреблением йода (Япония, Скандинавия, США и др.) ЩЖ в течение беременности легко приспосабливается к предъявляемым к ней требованиям и ее объем существенно не меняется. В регионе пограничного потребления йода во время беременности происходит постепенное увеличение размеров ЩЖ, обусловленное усилением тиреотропной функции гипофиза.

Увеличение содержания в крови общих фракций тиреоидных гормонов при физиологической беременности обусловлено усиленной продукцией тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) печенью под воздействием плацентарных эстрогенов. Эстрогены повышают также чувствительность тиреотрофов гипофиза к тиролиберину за счет стимуляции синтеза его рецепторов. Эстрогены стимулируют не только синтез ТСГ в печени, но и включение сиаловых кислот в молекулу ТСГ, что значительно увеличивает период его полужизни в циркуляции из-за подавления обратного захвата из плазмы этого белка специфическими рецепторами гепатоцитов (Brent G. A., 1997). Этот молекулярный вариант гликопротеида составляет не более 10 % от общего количества ТСГ и относится к классу белков, связанных с беременностью.

Содержание ТСГ увеличивается со второй недели беременности и прогрессивно нарастает, достигая максимума к 20-й неделе. Увеличение содержания в крови общего T_4 начинается в первом триместре беременности, сопровождается подобным, но менее выраженным повышением уровня T_3.

В послеродовом периоде происходит постепенное снижение в крови общих фракций тиреоидных гормонов. Некоторое запаздывание повышения уровня T_3 в крови объясняется или уменьшенной периферической конверсией T_4 в T_3, или повышенным потреблением T_3 тканями плода. В физиологических условиях продукция T_4 во время беременности возрастает примерно на 30—50 %. К концу беременности происходит постепенное снижение содержания в крови свободных фракций T_4 и T_3, увеличение содержания реверсивного T_3 (pT_3). К родам уровень свободного T_4 (T_4 св.) и свободного T_3 (T_3 св.) становится примерно на 25—30 % ниже, чем у небеременных женщин. При этом индексы T_3 св./T_4 св. и pT_3/T_4 св. остаются постоянными (в отличие от их повышения при гипотиреозе).

Снижение свободных фракций тиреоидных гормонов в крови связано, с одной стороны, с повышением уровня ТСГ, а с другой — с образованием в плаценте большого количества дейодиназы III типа (5-йод-тиронин-дейодиназы внутреннего кольца), осуществляющей трансформацию T_4 и T_3 в неактивные метаболиты. В регионе умеренного йодного дефицита снижение общих и свободных фракций T_4 и T_3 в крови более выражено, чем у беременных женщин с достаточ-

ным потреблением йода. При этом наблюдается увеличение частоты относительной гипотироксинемии вдвое (с 30 до 70 %) со II триместра к III.

Наблюдаемое в I триместре беременности снижение уровня ТТГ и некоторое повышение уровня свободного T_4 в крови связаны с неспецифическим действием ХГ. Тиреотропная активность ХГ может быть объяснена некоторым сходством между специфическими β-субъединицами ТТГ и ХГ, а также общностью G-протеина, присоединяющегося к рецептору, что создает основу для перекрестных реакций ХГ с рецептором ТТГ. Хорионический гонадотропин стимулирует выработку T_4, что в соответствии с принципом обратной связи тормозит секрецию ТТГ гипофизом.

Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем ХГ и свободным T_4 в I триместре беременности. Повышение уровня ХГ на 10 000 МЕ/л приводит к повышению уровня свободного T_4 на 0,6 пмоль/л и подавлению уровня ТТГ на 0,1 МЕ/л (Glinoer D., 1997). У подавляющего большинства здоровых беременных женщин стимулирующий эффект ХГ на ЩЖ является относительно слабым. Однако в 18 % случаев уровень ТТГ может снижаться в крови ниже 0,2 МЕ/л, отражая подавление тиреотропной функции гипофиза. У 1—2 % беременных развивается так называемый «гестационный транзиторный гипертиреоз». Синдром транзиторного гипертиреоза часто ассоциируется с неукротимой рвотой беременных (*hyperemesis gravidatum*).

Причинами развития транзиторного гипертиреоза могут быть:

— несбалансированная продукция ХГ вследствие транзиторной суперэкспрессии гена, кодирующего β-субъединицу ХГ;

— изменения в степени гликозилирования молекулы ХГ, что приводит к замедлению его выведения из циркуляции;

— увеличение массы синцитиальных клеток трофобласта, например при многоплодной беременности. Это состояние обычно носит транзиторный характер и обычно разрешается ко II триместру беременности.

Наиболее высок риск развития транзиторного тиреотоксикоза при пузырном заносе и хорионкарциноме.

С увеличением срока беременности происходит некоторое повышение уровня ТТГ в крови, особенно заметное в регионах с недостаточным потреблением йода. Своевременное назначение йодида калия сдерживает этот процесс.

Сниженное поступление йода во время беременности приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба. В условиях пограничного потребления йода уровень ТТГ в крови беременных женщин не выходит за пределы физиологических колебаний (Потин В. В. [и др.], 2000).

Щитовидная железа плода и новорожденного. В эмбриогенезе закладка ЩЖ происходит на 4—5-й неделе беременности, начиная с 11-й неделе беременности, ЩЖ приобретает способность аккумулировать йод, а с 12-й недели — секретировать тиреоидные гормоны. В первые недели внутриутробного развития плод находится под контролем тиреоидных гормонов материнского организма. В дальнейшем через сформировавшуюся плаценту свободно проникают йод, тиролиберин, но для ТТГ плацентарный барьер непреодолим. Плацентарный транспорт тиреоидных гормонов ограничен из-за высокой активности дейодиназы III типа в плаценте, инактивирующей тиреоидные гормоны матери. Высвобождающийся при этом йод усваивается ЩЖ плода для синтеза собственных гормонов, что особенно важно в условиях дефицита йода. Содержание ТТГ, сво-

бодного T_4 и свободного T_3 в крови новорожденных увеличивается с момента рождения, достигая пика в первые сутки жизни с последующим снижением к 3—5-му дню жизни. Высокий уровень ТТГ и тиреоидных гормонов поддерживается в течение 3—4 сут после рождения и является физиологической адаптационно-стрессовой гормональной реакцией в ответ на родовой акт и снижение температуры окружающей среды при переходе к внеутробному существованию. Диагностически значимыми в периоде новорожденности принято считать следующие интервалы значений содержания ТТГ в крови на 5-й день жизни: у здоровых 0—5 мЕ/л; допустимые нормальные значения 5—20 мЕД/л (Delange F., 1998).

Величина ТТГ 20 мЕД/л признается критической точкой, отсекающей при скрининге крайне высокие физиологические значения от вероятной или явной патологии. Более высокие значения подозрительны на врожденный гипотиреоз, который может носить или транзиторный (обычно в интервалах значений ТТГ 20—50 мЕД/л), или персистирующий характер (50—100 мЕД/л и более). К концу 1-го месяца жизни ребенка содержание ТТГ в крови снижается, достигая уровня взрослого организма.

Патология ЩЖ встречается в 5—7 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Известно, что заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, оказывают влияние на репродуктивную систему женщин, приводят к расстройствам менструального цикла и снижению фертильности. Во время беременности патология ЩЖ встречается у 5—15 % женщин. Несмотря на то что диффузный токсический зоб и гипотиреоз относительно редко встречаются при беременности (0,05—0,2 % и 0,05—2,5 % соответственно), каждый случай выявления этих заболеваний у беременных женщин ставит перед врачами целый комплекс трудно решаемых проблем, поскольку неустраненный тиреотоксикоз и некомпенсированный гипотиреоз неблагоприятно сказываются на течении беременности, родов, состоянии плода и новорожденного (Мельниченко Г. А. [и др.], 1999). Поэтому при планировании беременности и на ее ранних сроках при оценке функциональной активности ЩЖ у женщин с ее патологией необходимо определение содержания в крови ТТГ, свободного T_4. С помощью УЗИ можно получить информацию о размерах и структурной гетерогенности ЩЖ. Использование методов с введением радиоактивных изотопов во время беременности и при ее планировании противопоказано.

Диффузный нетоксический зоб. В регионах с достаточным потреблением йода диффузный нетоксический зоб не сопровождается снижением функции ЩЖ и не оказывает отрицательного действия на яичники, течение и исход беременности (Потин В. В. [и др.], 2000). Действительно, диффузный нетоксический зоб часто сочетается с бесплодием, обусловленным гормональной недостаточностью яичников, миомой матки, эндометриозом и фиброзно-кистозной мастопатией. В патогенезе всех этих заболеваний существенную роль играет абсолютная или относительная гиперэстрогенемия. Эстрогены через активацию ростовых факторов стимулируют гиперпластические процессы в различных тканях и органах, в том числе и в ЩЖ. Этим объясняется небольшое, но достоверное увеличение ЩЖ во вторую фазу менструального цикла, связь увеличения ЩЖ с гиперпластическими процессами в эндометрии, миометрии и молочных железах и хорошо известная половая разница в заболеваемости диффузным нетоксическим зобом.

Гипердиагностика гипофункции ЩЖ у женщин с диффузным нетоксическим зобом и ановуляторным бесплодием, как правило, основывается на неспецифической симптоматике (сухость и пастозность кожи, ломкость волос, утомление, запоры) и не имеет лабораторного подтверждения. Восстановление овуляторного цикла на фоне терапии тироксином подтверждает ошибочный диагноз. Вместе с тем известно, что терапия максимально переносимыми (супрессивными) дозами тироксина может восстанавливать овуляторный цикл у части эутиреоидных женщин с гиперпролактинемической и нормопролактинемической недостаточностью яичников (Потин В. В. [и др.], 1997).

Во время беременности у женщин с диффузным нетоксическим зобом происходит дальнейшее увеличение ЩЖ, в среднем на 20—30 %. Это происходит под влиянием плацентарных эстрогенов и возникновения относительного дефицита йода из-за его утилизации ЩЖ плода. Интенсивность увеличения ЩЖ зависит от содержания йода в окружающей среде. В регионах с достаточным потреблением йода (более 150 мкг/сут) увеличение ЩЖ выявляется у 5—15 %, тогда как при выраженном дефиците йода (медиана йодурии менее 50 мкг/л) оно имеется у 46,8—85 % беременных женщин (Glinoer D., 1997).

При достаточном или пограничном потреблении йода диффузный нетоксический зоб не сопровождается снижением функции ЩЖ и не влияет на частоту осложнений беременности и родов. Выраженный дефицит йода может приводить к развитию гипофункции ЩЖ матери и плода (Delange F., 1996). В эндемичных по зобу местностях увеличена частота рождения детей с врожденным гипотиреозом (Delange F., 1997; Weber G., 1998).

Еще в 1921 г. D. Marine и O. R. Kimball показали, что увеличение ЩЖ во время беременности может быть предотвращено приемом йода. Прием 200 мкг/сут йодида калия значительно уменьшает, но не предотвращает полностью увеличение ЩЖ во время беременности. Эту же дозировку йодида калия необходимо сохранить в период лактации, так как материнское молоко является единственным источником йода для ребенка первых месяцев жизни.

Беременным женщинам с большим зобом (II степени) целесообразно назначать несупрессивные дозы тироксина (50—75 мкг/сут), приводящие к уменьшению размеров ЩЖ. Одновременный прием йодида калия в этом случае необязателен, так как поглощение йода ЩЖ матери значительно снижается. Несупрессивные дозы тироксина не нарушают секрецию пролактина и лактацию.

Аутоиммунный тиреоидит обычно встречается у женщин моложе 40 лет и является одной из наиболее частых причин первичного гипотиреоза. В большинстве случаев заболевание начинается постепенно и не имеет характерных симптомов. Диагноз аутоиммунного тиреоидита основывается на результатах пальпации (плотная железа), наличии в крови аутоантител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, характерной ультразвуковой картине.

Антитиреоидные аутоантитела обнаруживаются у 5—10 % женщин репродуктивного возраста (Bussen S., Steck T., 1995; Glinoer D., 1998). По данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем в крови аутоантител к тиреопероксидазе составляет 2,1 % (Vanderpump M. P. [et al.], 1995). У беременных женщин аутоантитела к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе выявляются в 13—20 % случаев (Крихели И. О., 2000; Lazarus J. H. [et al.], 1997; Müller A. F., Berghout A., 2004). При этом с про-

грессированием беременности частота выявления антитиреоидных аутоантител в крови достоверно снижается, что связано с нарастающей иммуносупрессией.

Беременность на фоне аутоиммунного тиреоидита чаще сопровождается невынашиванием, развитием плацентарной недостаточности, гестоза. Антитиреоидные антитела чаще встречаются в крови женщин, у которых в прошлом беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами и неразвивающейся беременностью (Glinoer D. [et al.], 1997; Müller A. F., Berghout A., 2004). Эффективность экстракорпорального оплодотворения снижена у женщин с наличием антитиреопероксидазных аутоантител в крови (Kim C. H. [et al.], 1998). У женщин с аутоиммунным тиреоидитом в крови часто обнаруживаются антиовариальные и антифосфолипидные антитела, что само по себе может приводить к невынашиванию беременности, развитию плацентарной недостаточности и гестоза (Айламазян Э. К. [и др.], 2002; Matalon S. T. [et al.], 2001).

Антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину свободно проходят плаценту и могут оказывать неблагоприятное воздействие на ЩЖ плода. В большей степени это касается антител к тиреопероксидазе, поскольку они способны фиксировать С1/3 фракцию комплемента, приводя к образованию патогенных имунных комплексов, являющихся цитотоксичными для тиреоцитов. Антитела к тиреоглобулину цитотоксической активностью не обладают (Кандрор В. И., 2002). Патогенные иммунные комплексы участвуют в повреждении тканей последа, в формировании плацентарной недостаточности, приводящей к досрочному прерыванию беременности.

Несмотря на то что уровень ТТГ в крови новорожденных от матерей с аутоиммунным тиреоидитом к 5-му дню жизни достоверно не отличается от показателя в крови пуповины, средний уровень свободного T_4 на 5-й день жизни в крови новорожденных от матерей с аутоиммунным тиреоидитом ниже соответствующего показателя у новорожденных от здоровых женщин. Более высокое значение коэффициента ТТГ/св.T_4 (более 0,5) у новорожденных от матерей с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с показателем у новорожденных от здоровых женщин говорит об относительно небольшом усилении тиреотропной функции гипофиза у детей от матерей с аутоиммунным тиреоидитом. Это указывает на возможное повреждающее действие материнских антитиреоидных антител на ЩЖ плода и новорожденного.

При планировании беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом необходимо назначать несупрессивные дозы тироксина (50—75 мкг/сут) и контролировать содержание ТТГ в крови не реже одного раза в месяц. Гипотиреоз в начале беременности, особенно в сочетании с антитиреоидными аутоантителами, повышает риск количественных хромосомных аберраций у плода. Потребность в тироксине может возрастать приблизительно на одну треть. Целесообразно увеличивать дозу тироксина опережающими темпами под контролем ТТГ крови.

Послеродовой тиреоидит является относительно редко диагностируемым заболеванием. Эта патология встречается с частотой от 1,1 до 16,7 % женщин после родов. Послеродовой тиреоидит поражает ЩЖ у 5,9 % женщин независимо от наличия или отсутствия акушерской патологии и является обострением латентного аутоиммунного тиреоидита (Крихели И. О., 2000). Установлена зависимость возникновения послеродового тиреоидита от наличия в крови аутоантител к тиреоидным антигенам и определенных антигенов HLA-системы.

Послеродовой тиреоидит развивается у трети женщин с антитиреоидными аутоантителами (Lasarus, 1999; Крихели И. О., 2000; Фадеев В. В., Лесникова С. В., 2003).

Послеродовой тиреоидит возникает после родов и содержит в себе ряд признаков аутоиммунного тиреоидита (безболезненное уплотнение ЩЖ, лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани, повышенное содержание антитиреоидных аутоантител в крови) и подострого тиреоидита (сниженный захват радиоактивного йода ЩЖ, фазность течения заболевания). Послеродовой тиреоидит может сопровождаться симптомами тиреотоксикоза (через 2—4 мес. после родов) в результате деструкции тиреоидной паренхимы с последующим (через 6—8 мес. после родов) переходом в преходящую гипотиреоидную фазу. У части женщин развивается стойкий гипотиреоз. У большинства женщин с послеродовым тиреоидитом эутиреоз восстанавливается через год после родов.

Наиболее информативными диагностическими признаками послеродового тиреоидита являются повышенная плотность ЩЖ при пальпации, гетерогенность тиреоидной ткани при ультразвуковом исследовании, повышенное содержание в крови аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину и фазные изменения функциональной активности ЩЖ.

Нередко стертая клиническая картина заболевания делает невозможной диагностику послеродового тиреоидита без целенаправленного лабораторного обследования. К факторам, предрасполагающим к развитию заболевания, относят диффузный нетоксический зоб, наличие антитиреоидных аутоантител в крови во время беременности, сопутствующую системную или органную аутоиммунную патологию. Прием тироксина при беременности не предотвращает развития послеродового тиреоидита.

Развившийся послеродовой тиреоидит, как правило, не требует медикаментозного лечения. Однако при выраженных симптомах тиреотоксикоза назначают β-адреноблокаторы. При гипотиреозе показана заместительная терапия тироксином.

Для своевременной диагностики стойкого первичного гипотиреоза у всех женщин с послеродовым тиреоидитом через год после родов необходимо проводить обследование функционального состояния ЩЖ.

Первичный гипотиреоз является причиной гормональной недостаточности яичников (ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы цикла) у 4 % женщин. У больных гипотиреозом сохранен физиологический базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови, однако отмечено снижение ответа ЛГ на введение гонадотропин-рилизинг гормона. Поскольку тиролиберин способен стимулировать секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина, гипофункцию яичников при первичном гипотиреозе обычно относят к одной из форм гиперпролактинемического гипогонадизма. Однако установлено, что гиперпролактинемия и лактория встречаются лишь у половины больных, тогда как нарушения репродуктивной функции наблюдаются практически у всех женщин с выраженным первичным гипотиреозом.

Моделирование предовуляторного повышения эстрогенов с помощью экзогенного эстрадиола выявило у женщин с гипотиреозом повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, обеспечивающего созревание доминантного фолликула и овуляцию в физиологических условиях, что связано, вероятно, с нарушением моноаминергического и опиоидного контроля секреции люлиберина гипоталамусом (Ткаченко Н. Н. [и др.], 1997).

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе возникает на фоне снижения дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза и не является ведущей причиной нарушения репродуктивной функции. Компенсация гипотиреоза тироксином сопровождается у большинства больных восстановлением репродуктивной функции. Сохранение гиперпролактинемии, лактореи и ановуляции на фоне адекватной заместительной терапии у больных с длительно существующим первичным гипотиреозом следует рассматривать в качестве косвенного признака наличия у них вторичной пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Для подтверждения диагноза целесообразно провести компьютерную томографию гипоталамо-гипофизарной области. При подтверждении диагноза показана терапия агонистами дофамина — бромкриптином в начальной дозе 5—7,5 мг/сут в зависимости от клинического эффекта.

Обычно беременность у женщин с первичным гипотиреозом наступает на фоне заместительной терапии. Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет 2—2,5 %. Причинами первичного гипотиреоза при беременности наиболее часто являются аутоиммунный тиреоидит и предшествующая резекция ЩЖ. Декомпенсированный гипотиреоз может вызывать нарушения развития плода на ранних стадиях онтогенеза и способствовать самопроизвольному прерыванию беременности. Так, частота невынашивания беременности при гипотиреозе достигает 35—50 % (Мельниченко Г. А. [и др.], 1999). Явный гипотиреоз является медицинским показанием к прерыванию беременности в обычные сроки. При желании женщины сохранить беременность проводится заместительная гормональная терапия тироксином. В этом случае показана пренатальная диагностика нарушений развития плода.

Клиника гипотиреоза во время беременности не имеет специфических проявлений. Диагноз всегда подтверждается определением в крови свободных фракций T_4 и T_3 и уровня ТТГ. Подбор адекватной дозы проводят под контролем уровня ТТГ и свободного T_4 в крови, в среднем она составляет 100—150 мкг/сут. В дальнейшем при прогрессировании беременности в связи с возрастающей потребностью в тиреоидных гормонах у части женщин требуется повышение дозы тироксина (Потин В. В. [и др.], 1989).

Антенатальный и врожденный гипотиреоз. В неонатальном периоде недостаточность функции ЩЖ занимает второе место среди патологии желез внутренней секреции, уступая лишь адреногенитальному синдрому. В подавляющем большинстве случаев (85—90 %) имеет место первичный гипотиреоз, в основе которого лежит дисгенезия ЩЖ. В европейских странах врожденный гипотиреоз встречается в среднем с частотой 1 : 3600 новорожденных, в Северной Америке — 1 : 4000, в Японии — 1 : 5500. Частота *врожденного* гипотиреоза в России составляет 1 : 3550, в отдельных регионах — 1 : 2950, в Москве — 1 : 3141 (Коваленко Т. В., Петрова И. Н., 2001). В регионах с выраженным дефицитом йода частота врожденного гипотиреоза может достигать 9—11 % (Delange F., 1997).

Антенатальный гипотиреоз сопровождается задержкой внутриутробного развития, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения, а также нарушением развития ЦНС. Наиболее типичными признаками гипотиреоза в ранний постнатальный период являются переношенная беременность (срок более 42 нед.), макросомия, макроглоссия, периферический цианоз и отеки, низкий грубый голос при плаче и крике, затяжная желтуха. Диаметр большого родничка

превышает 5 мм. В связи с недостаточной выраженностью клинических проявлений заболевания в первые дни и недели жизни и серьезными последствиями поздней диагностики заболевания с середины 1970-х гг. во многих странах внедрена государственная программа неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз.

Впервые скрининг на врожденный гипотиреоз был проведен в 1973 г. в Канаде J. H. Dussault и C. Laberge путем определения содержания T_4 в высушенной капле крови на фильтровальной бумаге радиоиммунологическим методом. В настоящее время ранняя диагностика гипотиреоза строится на базе лабораторных скрининг-программ определения уровня ТТГ и T_4 в крови новорожденных. В Западной Европе, Японии и Австралии скрининг включает определение уровня ТТГ в крови на 5-й день жизни. При этом пороговый уровень ТТГ зависит от используемой методики. В США и Канаде определяют уровень T_4 в капиллярной крови в 1-й день жизни, что связано с ранней выпиской родильниц (на первые сутки после родов). Если уровень T_4 оказывается ниже установленной границы нормы на 10—20 %, определяют содержание ТТГ в крови. В Российской Федерации скрининг на врожденный гипотиреоз проводится с 1994 г. Повышение уровня ТТГ более 5 мЕД/л в венозной крови новорожденного на 5-й день жизни во многих эндемичных районах достигает 20—35,8 % (при норме не более 3 %, по данным ВОЗ), а уровень ТТГ более 20 мЕД/л встречается с частотой от 10 до 15 % в зависимости от региона (Delange F., 1997).

Сразу после подтверждения диагноза врожденного гипотиреоза необходимо начать заместительную терапию тироксином. Начальная доза тироксина — 10—15 мкг/кг. Учитывая повышенное содержание ТТГ в крови новорожденных на 5-й день жизни, необходимо дифференцировать характерный для раннего неонатального периода физиологический гипертиреоз от субклинического гипотиреоза с помощью коэффициента ТТГ/T_4 св.. Значение коэффициента ТТГ/T_4 св. у новорожденных от здоровых матерей составляет не больше 0,5 (Логинов А. Б. [и др.], 2002). Неонатальный скрининг с использованием ТТГ позволяет диагностировать не только выраженные формы врожденного первичного гипотиреоза, но и менее тяжелые степени нарушения функции ЩЖ, в частности транзиторный гипотиреоз. Частота транзиторного гипотиреоза в Российской Федерации составляет 2,4 %, достигая в отдельных регионах выраженного йодного дефицита 6,4 % (Коваленко Т. В., Петрова И. Н., 2001).

Помимо дефицита йода причиной развития транзиторного гипотиреоза может быть поступление от матери аутоантител, блокирующих рецепторы ТТГ. Обычно они обнаруживаются в крови женщин, ранее лечившихся по поводу ДТЗ, а также у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Транзиторный неонатальный гипотиреоз также может развиться у детей, матери которых получали большие дозы антитиреоидных препаратов по поводу ДТЗ. Функция ЩЖ у 62,2 % детей с транзиторным гипотиреозом восстанавливается к концу первого месяца жизни, у остальных детей нормализация показателей происходит к 2—4-му месяцу и, как правило, не требует медикаментозной коррекции. Однако перенесенный в неонатальном периоде транзиторный гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на физическое, нервно-психическое, речевое развитие детей и состояние их здоровья на первом году жизни.

В настоящее время признается, что именно в неонатальном периоде параметры гипофизарно-тиреоидной системы служат наиболее чувствительным индика-

тором неблагоприятного воздействия дефицита йода (Sullivan K. M. [et al.], 1997). Поэтому ВОЗ рекомендует динамическую оценку уровня ТТГ в крови при неонатальном скрининге как для оценки выраженности зобной эндемии в популяции, так и в качестве важнейшего критерия эффективности йодной профилактики. Сущность данного подхода состоит в том, что по частоте случаев увеличения уровня ТТГ более 5 мЕД/л можно судить о напряженности йодного дефицита. Согласно рекомендациям ВОЗ, Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), в норме (при адекватном йодном обеспечении) частота случаев повышения ТТГ более 5 мЕД/л не должна превышать 3 %; при легком дефиците йода этот показатель составляет 3—19,9, при йодном дефиците средней тяжести — 20—39,9, при тяжелом — более 40 % (Delange F., 1997).

Диффузный токсический зоб. Повышенное содержание тиреоидных гормонов в крови, как правило, не сопровождается нарушением гормональной и овуляторной функции яичников. Лишь у части больных, преимущественно с тяжелой формой ДТЗ, наблюдаются нарушения менструального цикла, проявляющиеся как вторичной олиго- или аменореей, так и мено- или метроррагиями. При этом базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови женщин с неустраненным тиреотоксикозом не изменен или даже несколько превышает физиологический уровень. Большинство больных сохраняют фертильность, в связи с чем перед клиницистами встает вопрос о врачебной тактике при ДТЗ в сочетании с беременностью.

Развитие тиреотоксикоза при беременности встречается относительно редко и наблюдается у 0,05—3 % беременных женщин. Основной причиной его является ДТЗ, в то время как токсическая аденома встречается гораздо реже.

При планировании беременности у больных ДТЗ следует оптимально устранить тиреотоксикоз антитиреоидными препаратами с последующей субтотальной резекцией ЩЖ. До наступления стойкой ремиссии, свидетельством которой является исчезновение из циркуляции аутоантител к рецепторам ТТГ, рекомендуется использовать контрацептивы.

Диффузный токсический зоб с неустраненным тиреотоксикозом, развившемся до или на фоне беременности, является основанием для ее прерывания в обычные сроки (до 12 нед.), а в отдельных случаях, при развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений, тяжелой офтальмопатии, и в более поздние сроки (до 27 нед.). Наличие декомпенсированного тиреотоксикоза приводит к осложненному течению беременности, повышает риск невынашивания беременности, гестоза, перинатальной заболеваемости и смертности.

Клинические симптомы легкого тиреотоксикоза могут маскироваться проявлениями самой беременности: тахикардией, одышкой, слабостью, бессонницей, раздражительностью, вегетативными расстройствами, эмоциональной лабильностью. Однако при тиреотоксикозе на фоне беременности эти симптомы более выражены и, кроме того, появляются некоторые более специфические признаки: зоб, офтальмопатия, потеря веса, тремор. При прогрессировании беременности выраженность тиреотоксикоза уменьшается в связи со снижением в крови уровня тиреостимулирующих иммуноглобулинов на фоне физиологической иммуносупрессии.

Для диагностики тиреотоксикоза при беременности необходимо определение в крови содержания ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов и тиреостимулирующих или ТТГ-замещающих иммуноглобулинов.

Во время беременности предпочтение отдается консервативному лечению тиреотоксикоза производными тиоурацила (пропилтиоурацил) и имидазола (мерказолил). Лечению тиреотоксическими препаратами подлежат беременные женщины с выраженными клиническими и лабораторными признаками тиреотоксикоза. Начальная доза мерказолила не должна превышать 15—20 мг/сут. По достижении эутиреоза дозу мерказолила уменьшают до поддерживающей (5—7,5 мг/сут). Назначение мерказолила в малых дозах снижает риск не только гипотиреоза у плода, но и гранулоцитопении у беременной женщины.

Показаниями для оперативного лечения являются наличие побочных эффектов от медикаментозной терапии, частые рецидивы тиреотоксикоза в прошлом, большой зоб с наличием узлов. Субтотальная резекция ЩЖ проводится во II триместре беременности на эутиреоидном фоне без предварительной подготовки раствором Люголя. В послеоперационном периоде для профилактики преходящего послеоперационного гипотиреоза назначают тироксин (50—100 мкг/сут). При более позднем обращении, когда сроки для хирургического лечения упущены, необходимо устранить тиреотоксикоз умеренными дозами мерказолила. Тиреотоксические препараты проникают через плаценту и могут вызвать гипотиреоз у плода. В связи с этим при беременности схема «блокада—замещение» (сочетание высоких доз тиреостатиков с заместительными дозами тироксина) не используется.

В последнее время при лечении тиреотоксикоза при беременности отдают предпочтение пропилтиоурацилу, так как его проникновение через плаценту и эпителий молочных желез ограничено из-за высокой связи с белками плазмы. Начальные дозы пропилтиоурацила составляют 300—400 мг/сут с постепенным переходом на поддерживающую дозу (50—100 мг/сут). Клиническое улучшение при лечении тиреостатическими препаратами наступает уже к концу первой недели терапии, а «биохимический» эутиреоз достигается через 4—6 нед. β-блокаторы используются только в период предоперационной подготовки (например, анаприлин 20—40 мг/сут в течение 2 нед.). При назначении β-блокаторов следует помнить о том, что они могут спровоцировать угрозу прерывания беременности.

Контроль за лечением должен основываться на динамике клинической симптоматики, определении содержания в крови ТТГ, свободных фракций T_4 и T_3 один раз в две недели. Определение уровня ТТГ своевременно указывает на развитие медикаментозного гипотиреоза и требует немедленного снижения дозы или отмены тиреостатических препаратов. Родоразрешение на фоне неустраненного тиреотоксикоза может спровоцировать развитие тиреотоксического криза.

В период грудного вскармливания небольшие дозы тиреостатических препаратов (до 15 мг мерказолила или 150 мг пропилтиоурацила) не требуют подавления лактации. Однако в период лактации преимущество отдают пропилтиоурацилу. При рецидиве тиреотоксикоза после родов показано назначение тиреостатических препаратов в обычных дозах на фоне подавления лактации агонистами дофамина — бромкриптином (2,5 мг два раза в сутки в течение 10—15 дней) или достинексом (1 мг однократно в первый день после родов или 0,25 мг каждые 12 ч в течение двух дней).

Антенатальный и врожденный тиреотоксикоз. Причиной гиперплазии и гиперфункции ЩЖ плода, офтальмопатии и иногда претибиальной микседемы являются тиреостимулирующие иммуноглобулины матери, легко проходящие

плацентарный барьер. Неонатальный тиретоксикоз развивается у 2—3 % женщин с ДТЗ.

Клиническая картина обычно разворачивается через несколько дней после рождения, что связано с присутствием в организме новорожденного принимаемых матерью тиреостатических препаратов. Характерные симптомы включают тахикардию, возбудимость, потерю веса, офтальмопатию, преждевременный краниостеноз. Обычно неонатальный тиреотоксикоз продолжается в течение 2—6 мес. и исчезает самостоятельно. Тяжелые случаи тиреотоксикоза сопровождаются аритмией, сердечной недостаточностью и могут приводить к летальному исходу. Легкие формы тиреотоксикоза устраняются приемом женщиной в период лактации обычной терапевтической дозы тиреостатических препаратов. При более тяжелых формах требуется применение мерказолила в дозе 0,5—1,0 мг/кг массы тела в день или пропилтиоурацила от 5 до 10 мг/кг массы тела в день в 3 приема. Возможно использование пропранолола (2 мг/кг в день) для урежения частоты сердечных сокращений. В тяжелых случаях необходимо добавление к терапии глюкокортикостероидов.

Узловой зоб. Под термином «узел» подразумевается образование в ЩЖ любого размера, определяемое пальпаторно (более 1 см), включающее различные патологические состояния, характеризующиеся структурной гетерогенностью железы. Узловой нетоксический зоб включает ряд патологических процессов: очаговый аутоиммунный тиреоидит, кисту, аденому и рак ЩЖ. Диагноз устанавливают после проведения клинико-инструментального и лабораторного исследований (анамнез, эхография, гормональный статус, тонкоигольная аспирационная биопсия). Окончательный диагноз устанавливается после гистологического исследования ЩЖ.

Как вне, так и во время беременности показания к операции определяются индивидуально с учетом степени риска злокачественного образования. Наличие пальпаторно определяемого узла является показанием к цитологическому исследованию. Тенденция к увеличению узла на фоне терапии тироксином, наличие неровно очерченных, наполненных жидкостью полостей при эхографии, кальцинатов, увеличение регионарных лимфоузлов являются показанием к оперативному лечению. Операцию выполняют обычно во II триместре беременности, когда риск ее прерывания минимален. Даже при экономной резекции ЩЖ в послеоперационном периоде показано использование тироксина в относительно небольших дозах (50—75 мкг/сут).

При выявлении узлов ЩЖ в III триместре следует воздержаться от биопсии и начать терапию тироксином. Дифференцированные формы рака ЩЖ наблюдаются преимущественно у молодых женщин в детородном возрасте. Рак ЩЖ, как правило, не препятствует возникновению или сохранению беременности. Считается, что беременность не оказывает заметного стимулирующего действия на рост дифференцированных опухолей ЩЖ. К дифференцированным формам рака ЩЖ относят папиллярную карциному (60—80 %) и фолликулярную карциному (15—30 %).

В случае выявления дифференцированных форм рака ЩЖ в начале беременности показано оперативное лечение во II триместре и терапия супрессивными дозами тироксина. При более позднем выявлении операция выполняется после родоразрешения. Объем оперативного вмешательства определяется стадией заболевания. Отдаленные метастазы в легкие и кости, требующие лечения радио-

активным йодом, являются показанием к прерыванию беременности независимо от срока, так же как и низкодифференцированные карциномы.

Ответственным и требующим индивидуального подхода является вопрос о возможности сохранения беременности у женщин, перенесших операцию по поводу рака ЩЖ. При этом необходимо учитывать морфологическое строение и стадию опухоли, характер выполненной операции, время, прошедшее после операции, а также возраст женщины и ее установку в отношении беременности. При наличии в анамнезе высокодифференцированных форм рака (папиллярный рак, фолликулярный рак, смешанные формы), но отсутствии признаков рецидива заболевания возможно сохранение беременности. При этом обязательно использование максимально переносимых супрессивных доз тироксина. В связи с тем, что высокие дозы тиреоидных препаратов подавляют секрецию пролактина и нарушают лактацию, после родов необходимо подавить лактацию агонистами дофамина.

Литература

Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. [и др.]. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М. : Адамантъ, 2002. — 168 с.

Дедов И. И. [и др.]. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Клиническая тиреоидология. — 2004. — Т. 2. — № 3.

Дедов И. И. [и др.]. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба (проект) : материалы 3-го Всерос. тиреоидологич. конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». — М., 2004. — С. 5—12.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология : учебник. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.

Дедов И. И., Трошина Е. А., Юшков П. В., Александрова Г. Ф. Диагностика и лечение узлового зоба : метод. рекомендации. — Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. — 64 с.

Касаткина Э. П., Петеркова В. А., Мартынова М. И. [и др.]. Консенсус «Эндемический зоб: терминология, диагностика, лечение и профилактика» // Клиническая тиреоидология. — 2003. — Т. 1. — № 2.

Мельниченко Г. А., Мурашко Л. Е., Клименченко Н. И., Малясова С. В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 3 (87). — С. 145—150.

Петунина Н. А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике // Клиническая тиреоидология. — 2003. — Т. 1. — № 2.

Потин В. В., Логинов А. Б., Крихели И. О., Ткаченко Н. Н. Диффузный нетоксический зоб и репродуктивная система женщины // Актуальные вопросы эндокринологии : Российск. конф., посвященная 100-летию со дня рождения академика АМН СССР В. Г. Баранова : тез. докл. — СПб., 2000. — С. 183—184.

Потин В. В. [и др.]. Патогенез гормональной недостаточности яичников у женщин с первичным гипотиреозом // Вестник ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 3. — С. 37—39.

Потин В. В. [и др.]. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Проблемы эндокринологии. — 1989. — № 1. — С. 44—48.

Ткаченко Н. Н. [и др.]. Патогенез гормональной недостаточности яичников у женщин с первичным гипотиреозом // Вестн. Рос. ассоц. ак.-гинекол. — 1997. — № 3. — С. 37—40.

Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Баранов В. Л., Потин В. В. Эндокринология в таблицах и схемах. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 656 с.

Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.

Эндокринология : пер. с англ. / под ред. Н. Лавина. — М. : Практика, 1999. — 1128 с.

Глава 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

5.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники (надпочечные железы, *glandulae suprarenales, hypernephra, epinephra*) — парный эндокринный орган, вырабатывающий кортикостероиды и катехоламины. Каждый надпочечник представляет собой сочетание двух железистых образований: корковой (кора, *cortex*) и мозговой (медуллярной, *medulla*) частей, имеющих различные происхождение, строение и функциональное назначение. Корковое вещество рассматривают как самостоятельную аденогипофиззависимую, а мозговое — аденогипофизнезависимую эндокринную железу. В процессе филогенеза и онтогенеза они оказываются единым органом.

История изучения. Надпочечники впервые были описаны Евстахием (Eustachius) в 1563 г., однако физиологическое их действие выяснилось значительно позднее. В 1894 г. Г. Оливер и Е. Шефер показали, что введение в организм экстракта мозгового вещества надпочечников повышает артериальное давление. Дж. Абелем в 1902 г. из мозгового вещества надпочечников было выделено биологически активное вещество, названное эпинефрином. Дж. Рогов и Г. Стюарт с помощью экстракта из надпочечников смогли сохранить жизнь адреналэктомированным животным (1927).

В 30—50-е гг. XX в. были выделены, идентифицированы и получены в кристаллическом виде основные кортикостероиды. Работы по выделению кортикостероидов проводились несколькими группами исследователей, возглавляемых Т. Рехштейном в Швейцарии, Е. Кендаллом, О. Винтерштейнером и Дж. Пфифнером в США.

В 1954 г. Г. Пинкус предложил схему биосинтеза кортикостероидов, которая была уточнена и дополнена работами Н. А. Юдаева и его сотрудников (1963—1971).

Эмбриогенез. У эмбриона человека надпочечник развивается из двух различных зачатков. Корковое вещество происходит из мезодермы, а мозговое — из эктодермального эмбрионального листка.

Корковое вещество надпочечника закладывается на 4—5-й нед. внутриутробного периода. Между основанием брыжейки и половыми валиками (зачатками половых желез) образуется ряд выпячиваний целомического эпителия, выстилающего брюшную полость. Эти выпячивания становятся первичной (провизорной, фетальной) корой. Благодаря близости расположения и общности происхождения коркового вещества надпочечников и гонад становится понятной тесная взаимозависимость этих органов во взрослом организме и химическое родство адренокортикальных и половых гормонов.

Первичная кора в эмбриональном периоде составляет основную массу надпочечника. Считается, что развитие первичной коры стимулируется гонадотропными гормонами плаценты (хорионгонадотропином). Сама кора вырабатывает гормональные вещества андрогенного характера, противодействующие эстрогенам, которые в изобилии продуцируются плацентой во время беременности. После рождения первичная кора начинает быстро редуцироваться.

Начиная с 10-й недели внутриутробного развития, формируется дефинитивная (вторичная) кора. Фетальная кора, состоящая вначале из ацидофильных клеток, вскоре окружается слоем мелких базофильных клеток (также происходящих из целомического эпителия), дающих начало дефинитивной коре. В постнатальном периоде она быстро увеличивается, замещая редуцирующую первичную кору.

Основным регулирующим фактором развития надпочечников в антенатальном периоде является адренокортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза плода, который начинает выделяться с 20-й недели беременности. В этот период устанавливается контроль гипоталамо-гипофизарной системы за морфофизиологическим развитием и функцией коркового вещества. Полная эволюция вторичной коры завершается на 3-м году жизни ребенка. Однако уже к концу утробного периода дефинитивная кора отвечает типичной реакцией на воздействие АКТГ и претерпевает те же изменения, что и кора зрелых надпочечников, если материнский организм подвергается чрезвычайному раздражению.

Мозговое вещество надпочечников является производным эктодермальных клеток нервного гребешка. Медуллярная часть начинает формироваться на 6—7-й неделе эмбриогенеза. Невробласты, выделяющиеся из эмбрионального спинного мозга, дают начало симпатическим ганглиям. Элементы последних дифференцируются в симпатобласты (нейробласты), из которых формируются клетки зрелых симпатических ганглиев, и в феохромобласты (хромаффинобласты). В этот же период часть хромаффинобластов начинает перемещаться к зачатку надпочечника и внедряться в него, давая начало медуллярной части и постепенно трансформируясь в хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников. Таким образом, мозговое вещество надпочечника имеет нервное происхождение (развивается из невроэктодермы) и соответствует видоизмененному симпатическому ганглию.

Уже в этот период хромаффинобласты начинают продуцировать адреналин, а в клетках коры появляются первые липидные включения. Внедрение хромаффинобластов в зачаток надпочечника продолжается до момента рождения и некоторое время после рождения.

Развивающиеся надпочечники быстро увеличиваются в размерах, и у трехчетырехмесячных плодов они больше почек. Меняется отношение массы надпочечников к массе почек. У четырехмесячного плода оно равно 3 : 1, у шестимесячного — 1 : 1, у новорожденного — 1 : 3, у взрослого человека — 1 : 28.

Особенности морфологии и топографии надпочечников. Надпочечники — небольшие уплощенные органы. Правый надпочечник треугольной формы со сглаженными углами, своими очертаниями напоминает пирамиду, он у́же и выше левого. Левый надпочечник имеет форму полулуния. Располагаются надпочечники в забрюшинном пространстве, локализуясь по бокам от позвоночного столба на уровне Th_{XI}—L_I позвонков. Проекция надпочечников на переднюю брюшную стенку соответствует надчревной области, частично — правому и левому подреберью. Располагаясь в почечном ложе (*fascia renalis*) и в общей с поч-

ками жировой клетчатке (*fascia adiposa*), надпочечники прилежат к верхнемедиальному краю почек («сидят» на верхнем полюсе почки подобно шапочке). Надпочечные железы отделены от почки прослойкой жировой ткани, толщина которой зависит от возраста и конституциональных особенностей. У детей она выражена слабо, с возрастом увеличивается. У взрослых толщина жировой прослойки варьирует от 2—3 (у тучных) до 0,5 см (у субтильных и худых субъектов).

Снаружи надпочечники имеют желтоватый или коричневатый цвет, мягкую консистенцию. На разрезе макроскопически паренхима надпочечника состоит из двух слоев: наружного (коркового) желтовато-коричневого цвета и внутреннего (мозгового) буровато-красного цвета. Корковое вещество составляет около 80—90 % ткани надпочечников.

Масса и размеры надпочечников весьма индивидуальны и, как правило, не зависят от массы тела. Продольный размер составляет от 30 до 70 мм, поперечный — 20—35 мм, толщина надпочечника находится в пределах 3—8 мм (у детей толщина надпочечников больше, чем у взрослых). Масса каждой железы колеблется у взрослого человека от 11 до 18 г (7—20 г), у новорожденного достигает 6 г. Масса надпочечника окончательно устанавливается к 20 годам.

Снаружи надпочечник покрыт фиброзной капсулой, от которой в толщу железы отходят отростки. Поверхность надпочечника неровная, мелкобугристая. Передняя и задняя поверхности покрыты бороздами. Одна, наиболее глубокая борозда, расположенная на переднемедиальной поверхности, получила название ворот. Ворота служат местом входа надпочечниковых артерий и выхода центральной вены, а также лимфатических сосудов. Артериальные ветви и нервные стволики могут проникать в толщу железы не только через ворота, но и с передней и задней поверхности надпочечника.

Васкуляризация. Благодаря непосредственному соседству с аортой надпочечники богато снабжаются кровью. Количество крови, протекающее через них в течение 1 мин, в 6—7 раз превышает их собственный вес. Так, при артериальном давлении 100 мм рт. ст. надпочечниковые железы в течение 1 мин получают около 500 мл крови в расчете на 100 г железистой ткани. Их не случайно называют «кровяными» железами (Ecker, 1846).

Описано семь типов васкуляризации надпочечников, представляющих различные комбинации источников: аорты, почечной и нижней диафрагмальной артерий. Основными артериями, непосредственно питающими надпочечники, являются верхняя, средняя и нижняя надпочечниковые артерии (*a. a. suprarenalis superior, media, inferior*), которые отходят соответственно от нижней диафрагмальной артерии, аорты, почечной артерии. В кровоснабжении участвуют и другие сосуды: артерия жировой капсулы почки, добавочная почечная артерия, артерия яичка (яичника), верхняя брыжеечная, чревная и внутренняя половая артерии.

Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются в капсуле или в корковом веществе на капилляры, которые, анастомозируя, образуют широкопетлистую сеть. Многочисленные сосудистые веточки напоминают спицы в колесе. Архитектоника капиллярной сети соответствует конструкции стромы и паренхимы коркового вещества. Петли капилляров со всех сторон окружают клетки, так что каждая клетка прилежит к одному или нескольким капиллярам.

Мозговое вещество получает кровь из так называемых «собственных» артерий (*a. a. medullares*), которые проникают в эту часть железы из капсулы. В центральном отделе мозгового слоя артерии образуют капиллярную сеть, анастомозирующую с капиллярами сетчатой зоны коркового вещества.

В сетчатой зоне, а также между группами клеток мозгового вещества капилляры расширяются, приобретая характер синусов. Широкие капилляры, называемые синусоидными, способствуют замедлению тока крови, обеспечивая более полный обмен между секреторными клетками и кровью.

Венозное русло начинается на границе коркового и мозгового веществ. Синусоидные капилляры переходят в венозные синусоиды мозговой части надпочечника. Соединяясь, синусоиды дают начало венам, которые в итоге сливаются в центральную вену надпочечника (*v. centralis*), на выходе она имеет название надпочечниковая вена (*v. suprarenalis*). Последняя из правой железы впадает в нижнюю полую вену, из левой — в левую почечную вену. Встречаются и другие варианты впадения надпочечниковых вен в более крупные венозные магистрали.

Другой путь оттока осуществляется по многочисленным поверхностным венам. Капилляры верхних слоев коркового вещества и капсулы дают начало самостоятельной сети вен, связанной в дальнейшем с системой воротной вены. Между системой центральной вены и поверхностными венами имеются внутриорганные венозные анастомозы. Доказано поступление катехоламинов и кортикостероидов с кровью из внутриорганных вен в воротную вену. Отток крови регулируется хорошо развитой мышечной оболочкой вен.

Лимфатическая система надпочечников представлена лимфатическими капиллярами, окружающими группы клеток коркового и мозгового вещества. Лимфатические сосуды коры собираются в сплетение, расположенное непосредственно под капсулой, и дают начало выносящим лимфатическим сосудам. В мозговой части лимфатические капилляры изливаются в сеть, окружающую центральную надпочечниковую вену, вместе с которой лимфатические сосуды выходят из надпочечников.

От верхних полюсов обоих надпочечников отводящие лимфатические сосуды поднимаются вверх, сопровождая верхнюю надпочечниковую и нижнюю диафрагмальную артерии. Они проходят через диафрагму и впадают в задние средостенные лимфатические узлы. Регионарные лимфатические узлы обоих надпочечников находятся на уровне Th_{XI-XII} позади аорты.

Существует непосредственная связь между лимфатическими сосудами надпочечников и других органов: лимфатические капилляры и сосуды капсулы правого надпочечника переходят на капсулу правой почки, диафрагму и капсулу нижней поверхности печени, а левого надпочечника — на капсулу левой почки, диафрагму, поджелудочную железу и малую кривизну желудка.

Иннервация. Надпочечники иннервируются симпатическими и парасимпатическими нервами из надпочечниковых сплетений (*plexus suprarenalis*), в образовании которых участвуют солнечное, почечное, семенное, диафрагмальное, аортальное сплетения, большие и малые чревные и блуждающие нервы. Надпочечниковые сплетения локализуются между латеральными краями полулунных узлов солнечного сплетения и медиальными краями надпочечников.

Основная иннервация надпочечников принадлежит симпатическому отделу нервной системы и осуществляется чревными нервами. Источником иннервации для мозгового вещества являются преганглионарные симпатические волокна

от вентральных корней Th_{IX-X}, в кору идут постганглионарные волокна из *ganglion coeliacum*. Количество нервных ветвей, идущих к правому надпочечнику, достигает 40—45, а к левому — 30—35.

Нервные волокна входят в надпочечник вместе с кровеносными сосудами или самостоятельно, образуя в капсуле сплетения, содержащие мелкие нервные узелки. Далее волокна проникают в паренхиму надпочечников, располагаясь в пучках соединительной ткани между группами клеток. Они осуществляют афферентную и эфферентную иннервацию. Во всех зонах коры и в мозговом слое обнаружено большое количество нервных волокон и рецепторных окончаний различной формы. Микроганглии, расположенные по ходу нервных волокон на границе коркового и мозгового веществ, а также в сетчатой и пучковой зонах, принадлежат постганглионарным нейронам.

Симпатическая иннервация мозгового вещества осуществляется преганглионарными и постганглионарными волокнами чревных нервов. Часть нейронов эфферентного пути прерывается в узлах чревного сплетения, а также в мелких узлах, расположенных в капсуле, корковом и мозговом веществах надпочечников. Другая часть нейронов чревных нервов достигает хромаффинных клеток мозгового вещества и заканчиваются на их поверхности небольшими колечками. На телах хромаффинных клеток обнаруживаются спиралевидные структуры, характерные для синапсов, образуемых преганглионарными волокнами в симпатических ганглиях.

Фило- и онтогенетическое развития доказывают, что мозговая часть надпочечников, возникающая из симпатобластов, представляет собой видоизмененный симпатический ганглий, в котором хромаффинные клетки соответствуют постганглионарным нейронам. Преганглионарные волокна принадлежат чревному нерву. Передача импульса клеткам мозгового вещества осуществляется непосредственно, без участия постганглионарного нейрона.

Чревные нервы являются также секреторными для коркового вещества надпочечников.

Возрастные особенности. Строение и относительные размеры надпочечников изменяются с возрастом. У восьминедельного эмбриона человека надпочечники равны по величине почкам, а к моменту рождения они составляют около 1/3 размера последних. В первые четыре месяца после рождения масса надпочечников уменьшается с 6 г примерно наполовину за счет редукции зародышевой зоны коры. Это так называемая «физиологическая дегенерация» надпочечников, проявляющаяся быстрым уменьшением ширины коры и появлением складок на ее поверхности. За счет наружной части коркового вещества формируются клубочковая и пучковая зоны, а из остатков провизорной (первичной) коры образуется сетчатая зона.

Масса надпочечника, которая была у новорожденного, восстанавливается примерно к пяти годам. Окончательная стабилизация массы надпочечников происходит к двадцатилетнему возрасту. Дифференцировка клеток коркового вещества продолжается до 11—14 лет, формирование мозгового вещества заканчивается к периоду полового созревания.

К 20 годам соотношение ширины зон коркового вещества равно 1 : 1 : 1, на третьей-пятой декаде жизни пучковая и сетчатая зоны увеличиваются в размерах, соотношение ширины зон составляет 1 : 2 : 2, а к 50 годам — 1 : 3 : 2. В старческом возрасте в коре обнаруживаются атрофические изменения и аденоматозные узелки, появление которых связывают с угасанием деятельности гонад.

В морфологии надпочечников прослеживаются и половые различия. У женщин относительная масса надпочечников больше, чем у мужчин. Во время беременности масса желез увеличивается, возрастает количество липидов в клетках сетчатой зоны. После 40 лет сетчатая зона постепенно истончается, и в климактерическом периоде почти все корковое вещество занято пучковой зоной.

Значительное усиление функциональной деятельности надпочечников сопровождается преходящим увеличением их массы и объема, изменением цвета коры от светло-желтого к бурому. После прекращения раздражения размеры и цвет желез возвращаются к исходным.

Эктопия и гетеротопия надпочечников, добавочные надпочечники. Описаны редкие случаи врожденного одностороннего отсутствия надпочечника (эктопия). При этом происходит гиперплазия противоположной железы. Гетеротопический надпочечник может располагаться в ткани печени или почки, незначительно срастаясь капсулами с этими органами или полностью погружаясь в их паренхиму.

Достаточно часто встречаются добавочные надпочечники. Они представляют собой округлые или овальные образования размером 2—8 мм, похожие по цвету на основную железу. Добавочные надпочечники обнаруживаются в жировой ткани, окружающей надпочечник, в верхнеполюсных отделах почек, иногда в ткани почек. Они могут состоять только из корковой или только из мозговой ткани, иногда из обеих структур вместе (надпочечники в миниатюре).

Добавочные железы, состоящие только из хромаффинной ткани (хромаффинные тельца), носят название параганглиев. Скопления хромаффинных клеток, образуя систему экстрамедуллярной хромаффинной ткани, могут располагаться в симпатических сплетениях, по ходу симпатических стволов, в различных органах.

Добавочные тельца, состоящие только из корковой ткани, могут быть локализованы в непосредственной близости от надпочечников, в соединительной и жировой тканях, окружающих надпочечник, а также практически в любом отделе брюшной полости. Описаны случаи обнаружения добавочных надпочечных желез в печени, поджелудочной железе, стенке влагалища, мочевого пузыря, ткани яичек.

Добавочные железистые тельца обладают достаточной секреторной активностью и могут быть местом появления гормонально-активных опухолей. Этим определяется их клиническая значимость.

Гистология. Снаружи надпочечник покрыт соединительнотканной капсулой. Она состоит из коллагеновых, эластических, ретикулярных волокон, содержит гладкомышечные клетки и мелкие узелки, участки жировой ткани, иногда группы клеток коркового вещества надпочечников. От внутренней поверхности капсулы к центру надпочечника идут перекладины, состоящие из соединительной ткани. Соединительнотканные волокна проникают в толщу паренхимы, разделяя ее на отдельные клеточные тяжи. Часть волокон проникает в мозговое вещество. В промежутках между ними расположена рыхлая соединительная ткань, пронизанная сосудами и нервными волокнами.

В корковом веществе выделяют три зоны: клубочковую (*zona glomeruloza*), пучковую (*zona fasciculata*), сетчатую (*zona reticularis*). Разделение основано на морфофункциональных особенностях железистых клеток, а также на строении соединительной ткани и распределении сосудов.

Зоны коркового вещества надпочечников легко различимы. В наружной клубочковой зоне соединительная ткань образует округлые полости, заполненные клетками паренхимы. В средней фасцикулярной зоне клетки располагаются в виде пучков между волокнами соединительной ткани, идущими радиально. Внутренняя ретикулярная зона характеризуется сетевидным расположением соединительнотканных волокон; в «ячейках» сети находятся паренхиматозные клетки.

Клетки клубочковой зоны секретируют минералокортикоиды. Пучковая зона является местом биосинтеза глюкокортикоидных гормонов. В клетках сетчатой зоны образуются половые гормоны. Характерным цитологическим признаком клеток коры надпочечников являются липоидные вакуоли, содержащие нейтральные жиры, холестерин и стероиды.

Самый тонкий слой коры надпочечников — клубочковая зона — составляет примерно 5—15 % от толщины коркового вещества. Клубочковая зона состоит преимущественно из мелких клеток, образующих округлые скопления (клубочки). Здесь же имеются и круглые клетки многоугольной или цилиндрической формы с центрально расположенным ядром. Цитоплазма их содержит липиды, сосредоточенные на одном из полюсов клетки, вакуоли. Отличительным признаком клеток клубочковой зоны являются продолговатой формы митохондрии, содержащие пластинчатые кристы и относительно малое количество липидных включений. Здесь выше, чем в других зонах, содержание нуклеиновых кислот, значительна активность ферментов, принимающих участие в стероидогенезе.

Клетки клубочкового слоя могут быть стволовыми для образования клеточных элементов пучковой и сетчатой зон. Регенерацию клубочковой зоны обеспечивает слой малодифференцированных эпителиальных клеток, расположенный под капсулой.

Пучковая, наиболее широкая, зона занимает 70—75 % коркового вещества надпочечников. Она образована столбиками крупных секреторных клеток кубической, призматической или многоугольной формы. Клетки образуют столбики (тяжи), идущие параллельно и ориентированные по направлению от клубочковой зоны к центру железы. Столбики расположены перпендикулярно к капсуле и разграничены соединительнотканными прослойками, в которых находятся кровеносные сосуды и нервы.

Цитоплазма клеток вакуолизирована, содержит большое количество липидов, которые и придают корковому веществу на разрезе желтый цвет. При обработке препарата жирорастворяющими веществами цитоплазма клеток становится светлой и губчатой, благодаря чему клетки получили название спонгиоцитов.

Наряду с крупными светлыми клетками, богатыми липидами, в пучковой зоне встречаются темные клетки с уплотненной цитоплазмой и сравнительно небольшим содержанием липидов. Доказано, что морфологические различия эндокриноцитов зависят от их функциональной активности. В неактивной фазе пучковая зона представлена в основном светлыми спонгиоцитами. Когда липиды, содержащиеся в клетках, расходуются на образование кортикостероидов, клетки становятся компактными, темными.

Темные и светлые клетки имеются и в других зонах коры. По данным электронно-микроскопического исследования, темные и светлые клетки находятся на разных стадиях энергетического процесса. Темная клетка превращается в светлую, которая в процессе физиологической внутриклеточной регенерации опять становится темной. Светлая клетка отражает состояние относительного

функционального покоя, а темная клетка функционально активна, но не истощена, как считают некоторые исследователи. Темные клетки характеризуются наличием электронно-плотной цитоплазмы, развитой цитоплазматической сети, обилием митохондрий. Светлых клеток в коре надпочечников значительно больше, чем темных.

В пучковой зоне темные и светлые клетки различаются по своей ультраструктуре. В светлых клетках хорошо развита плазматическая сеть. В их цитоплазме много жировых включений, представляющих собой нейтральные жиры, эфиры, холестерин и являющихся источником синтеза стероидных гормонов. Жировые включения суданофильны, а при изучении в поляризованном свете имеют вид мелких кристалликов. При большом содержании липидов светлые клетки бедны РНК, в них невысока активность ферментов стероидогенеза. В темных клетках пучковой зоны сильнее развита гранулярная и агранулярная плазматическая сеть, больше митохондрий, рибосом. Темные клетки богаты РНК, в них преобладают процессы синтеза ферментных систем, обеспечивающих в последующем стероидогенез.

Синтез кортикостероидов связывают с митохондриями секреторных клеток коркового вещества. Доказано, что количество митохондрий прямо пропорционально секреторной активности клетки. Митохондрии пучковой зоны крупнее, чем аналогичные клеточные образования других зон коркового вещества, и отличаются по ультраструктуре. Если в клетках клубочковой зоны содержится большое количество митохондрий вытянутой формы с длинными, расположенными пучками трубочками, то для митохондрий пучковой зоны характерны тубулярные и везикулярные кристы или наличие свободных пузырьков в митохондриальном матриксе.

В клетках глубоких слоев пучковой зоны вакуоли уподобляются крупным лакунам, которые могут открываться в пространства между клетками и капиллярами. Этим обеспечивается более быстрое выведение секрета из клеток в сосудистое русло.

Сетчатая (ретикулярная) зона занимает около 10 % коркового вещества. Она образована железистыми клетками, лежащими в ячейках сетчатой стромы. Строма ретикулярной зоны представлена тонкой сетью волокнистой соединительной ткани, которая развита здесь лучше, чем в других зонах коры. В каждой ячейке расположено от 1 до 4 эндокриноцитов. Они меньше по размеру, чем клетки пучковой зоны, имеют округлую или многоугольную форму. Цитоплазма клеток более темная, чем в других слоях, компактная; ядра расположены эксцентрично. На разрезе макроскопически ткань выглядит светло-коричневой. Клетки содержат пигменты (липофусцин, липохром), небольшое количество капель жира.

Митохондрии клеток этой зоны близки по структуре к митохондриям пучковой зоны, но отличаются более удлиненной формой, содержат уплощенные кристы. Они напоминают короткие палочки и равномерно распределены по цитоплазме. Клетки сетчатой зоны бедны липидами и холестерином, однако в их цитоплазме много РНК, аскорбиновой кислоты, высока активность ферментов, участвующих в стероидогенезе. Регенерация пучковой и сетчатой зон осуществляется за счет тонкой прослойки суданофобных клеток, лежащих между ними, и диффузно расположенных камбиальных клеток.

Мозговое вещество занимает центральную часть надпочечника. Отношение его массы к массе коркового вещества составляет примерно 1 : 3. Соединительнотканные волокна, образующие строму мозгового вещества, с одной стороны, вплетаются в оболочку центральной вены, с другой, — переходят в сеть коркового вещества. Мозговое вещество пронизано большим количеством широких тонкостенных синусоидов, притоками центральной вены, впадающими в ее главный ствол. Из-за большого числа синусоидов мозговое вещество на разрезе кажется рыхлым.

Железистые клетки мозгового вещества располагаются в ячейках, образованных соединительнотканным синцитием. В каждой ячейке находится от 2 до 6 клеток цилиндрической, кубической или полигональной формы диаметром 25—30 мкм. Клетки вследствие действия фиксирующих реактивов могут приобретать овальную или звездчатую форму. При обработке препарата хромовой кислотой или ее солями клетки окрашиваются в желто-бурый или желто-коричневый цвет, благодаря чему они получили название хромофильных, феохромных или хромаффинных. Последний термин является более распространенным.

Клетки состоят из большого светлого ядра и мелкозернистой цитоплазмы. Ядра хромаффинных клеток располагаются в базальной части их тел. Как и цитоплазма, они участвуют в выделении хромаффинного секрета. В протоплазме клеток обнаруживаются гранулы, содержащие катехоламины в химической связи с аденозинтрифосфорной кислотой и белком. Специальные гистохимические и люминесцентно-микроскопические методики позволяют выделить два типа секреторных клеток: эпинефроциты (адреналинобразующие А-клетки) и норэпинефроциты (норадреналинобразующие Н-клетки).

Клетки, продуцирующие норадреналин, флюоресцируют в ультрафиолетовом свете и дают положительную реакцию с йодистыми солями калия, окрашиваясь в интенсивно-бурый цвет. Они сгруппированы в островки, рассеянные в паренхиме мозговой части надпочечников. Клетки, продуцирующие адреналин, остаются при этом бесцветными.

Гормоны надпочечников. Гормоны, продуцируемые надпочечниками, обладают широким спектром действия, участвуя в регуляции основных функций организма. В корковом веществе надпочечников синтезируются кортикостероиды. В настоящее время известно около 100 различных стероидных соединений. Биологически активные кортикостероиды подразделяют на 4 группы: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены и эстрогены.

Клубочковая зона коры надпочечников продуцирует минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), основная роль которых состоит в поддержании баланса электролитов и жидкости в организме.

Пучковая зона коркового вещества является местом образования глюкокортикоидов — мощных регуляторов углеводного и белкового обменов. Наиболее активными из этой группы гормонов являются кортизол и кортикостерон.

В сетчатой зоне коры надпочечников синтезируются половые гормоны: андрогены и эстрогены, составляющие незначительную часть половых гормонов в организме; основная их масса продуцируется половыми железами.

Надпочечники являются единственным источником глюко- и минералокортикоидов в организме, важнейшим источником андрогенов у женщин и играют незначительную роль в продукции эстрогенов и прогестинов. В крови, оттекающей от надпочечника, постоянно встречаются лишь три кортикостероида с вы-

сокой физиологической активностью: кортизол, кортикостерон и альдостерон. Другие соединения менее активны и являются их предшественниками или метаболитами. За сутки корой надпочечника секретируется 15—30 мг кортизола, 2—5 мг кортикостерона, 50—200 мкг альдостерона. Кортизол и кортикостерон относят к глюкокортикоидам, однако такое деление условно, так как кортикостерон обладает и выраженными минералокортикоидными свойствами.

В мозговом веществе надпочечников синтезируются катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин. Катехоламины являются нейротрансмиттерами, они опосредуют деятельность центральной нервной системы и симпатического звена вегетативной нервной системы.

Биосинтез кортикостероидов. Исходным субстратом для синтеза стероидных гормонов является холестерин. Он образуется в печени и поступает в надпочечники в составе липопротеинов низкой или высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) или синтезируется в самих надпочечниках. Большая часть холестерина (80—90 %) связана с жирными кислотами, около 10 % приходится на свободный холестерин. Для синтеза кортикостероидов используется только свободный холестерин.

Человек за сутки синтезирует до 1,5—2 г и получает с пищей около 0,3 г холестерина. Запасы его в железе составляют 3—10 % от массы надпочечника.

Образование свободного холестерина в надпочечниках происходит из ацетата (ацетил-КоА) или путем гидролиза его эфиров. Свободный холестерин содержится в эндоплазматических мембранах и митохондриях клеток коркового вещества надпочечников, эфиры холестерина сосредоточены в липидных каплях цитоплазмы. Во внутриклеточном транспорте холестерина участвует специфический лабильный белок, биосинтез которого осуществляется рибосомами и активируется протеинкиназой.

Восполнение запасов холестерина находится под контролем АКТГ, благодаря которому ускоряется поступление свободного холестерина из плазмы, усиливается внутриклеточный синтез, стимулируется внутриклеточный гидролиз эфиров холестерина в самих надпочечниках. У взрослого человека под действием АКТГ и в условиях стресса количество липидов и холестерина в коре надпочечников уменьшается. Вначале происходит снижение содержания эфиров холестерина и лишь позднее уменьшается концентрация свободного холестерина. Кортикотропин регулирует скорость стероидогенеза, изменяя метаболизм холестерина внутри клетки и в митохондриях. Важным регулятором синтеза холестерина в надпочечниках является содержание внеклеточного холестерина (холестерина плазмы). При высоком уровне последнего угнетается его внутриклеточный синтез.

Кортикостероиды являются производными циклопентанопергидрофенантрена, к которому присоединены радикалы. В зависимости от числа входящих в их молекулу атомов углерода кортикостероиды делятся на три группы соединений: с 21 атомом углерода (C_{21}-стероиды), с 19 атомами (C_{19}-стероиды), с 18 атомами (C_{18}-стероиды). Собственно кортикостероидами со специфическим для гормонов коры надпочечников биологическим действием являются C_{21}-стероиды. Остальные две группы представляют собой половые гормоны: C_{19}-стероиды — андрогены, C_{18}-стероиды — эстрогены.

Различия между кортикостероидами обусловлены также неодинаковой насыщенностью атомов углерода и присутствием дополнительных группировок. Скорость секреции кортикостероидов определяется активностью ферментов, ло-

кализованных в митохондриях, микросомах, цитозоле эндокриноцитов и катализирующих различные этапы стероидогенеза.

В биосинтезе стероидных гормонов участвуют три основные группы ферментов:

1) гидроксилазы, замещающие связь углерод—кислород связью углерод—водород или углерод—углерод;

2) дегидрогеназы, осуществляющие перенос водорода;

3) изомеразы, катализирующие перенос двойных связей.

Синтез гормонов — сложный, многоэтапный процесс. В отдельных ферментных реакциях принимает участие ряд кофакторов (коферментов), реакции протекают с большим количеством промежуточных продуктов (что обычно не отражается на схемах). К числу основных кофакторов относятся: НАДФ$^+$, НАДФН, НАД$^+$ и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат, дигидроникотинамидадениндинуклеотидфосфат, никотинамидадениндинуклеотид, дигидроникотинамидадениндинуклеотид). Эти вещества образуются в клетках коры надпочечников за счет обмена глюкозы в пентозном цикле.

Как указано выше, предшественником всех стероидных гормонов является холестерин. Отщеплением боковой цепи из холестерина образуется следующий общий предшественник стероидных гормонов — прегненолон. Его дальнейшие изменения приводят к возникновению главных групп стероидных гормонов. Суть биохимических превращений сводится к сокращению боковой цепи ядра, введению двойных связей, гидроксильных и кетоновых групп, для чего и необходимо активное участие многих ферментов и кофакторов.

На начальных этапах стероидогенеза в качестве катализаторов участвуют стероид-оксиредуктазы (оксидазы), обеспечивающие оксидацию в стероидном каркасе и боковых цепях. В дальнейших реакциях активно участвуют гидроксилазы, присоединяющие ОН-группы к отдельным частям молекулы стероида. Имеет значение, у какого атома углерода стероидного каркаса начинается гидроксилирование. Так, если прогестерон подвергается гидроксилированию в 17-м положении (17-α-гидроксилаза), то конечным продуктом метаболизма окажется кортизол. Если гидроксилирование произошло у 21-го атома углерода, то образуются кортикостерон и последующие продукты биосинтеза (альдостерон). В стероидогенезе участвуют 11-, 17-, 18- и 21-гидроксилазы, обеспечивающие гидроксилирование у 11, 17, 18 и 21 атомов углерода.

Биосинтез кортикостероидов начинается в митохондриях, где холестерин под влиянием фермента (холестерин 20,22-гидроксилаза, 20,22-десмолаза) лишается боковой цепи и превращается в прегненолон. Прегненолон является главным субстратом, от которого синтез стероидов может быть направлен по пути образования глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых гормонов.

В разных зонах коры надпочечников стероидогенез идет различными путями. В клубочковой зоне прегненолон преобразуется в прогестерон и далее в 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон, альдостерон (рис. 5.1). Последние этапы синтеза осуществляются с помощью фермента альдостеронсинтазы (P450aldo, p450cmo), необходимой для синтеза альдостерона. Этот фермент имеется только в клубочковом слое коры надпочечников и отсутствует в пучковой и сетчатой зонах. С другой стороны, в клубочковой зоне нет 17-α-гидроксилазы, необходимой для образования кортизола.

Местом образования глюкокортикоидов являются клетки пучковой и частично сетчатой зон коркового вещества. В гладкой эндоплазматической сети

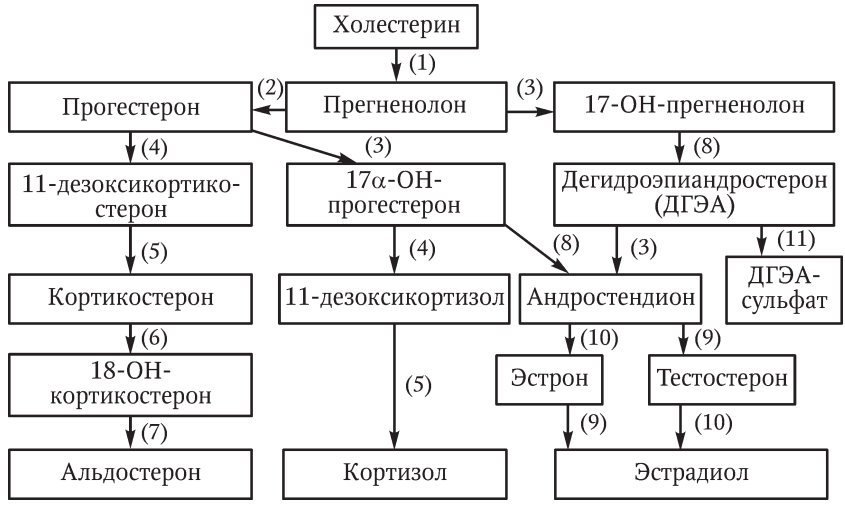


Рис. 5.1. Схема биосинтеза стероидных гормонов. Отмечены ферменты, участвующие в обмене стероидов:

(1) — 20,22-десмолаза (3550scc); (2) — 3β-ОН-стероид-дегидрогеназа; (3) — 17α-гидроксилаза (Р450с17); (4) — 21-гидроксилаза (Р450с21); (5) — 11β-гидроксилаза (Р450с11); (6) — 18-гидроксилаза (Р450с11); (7) — 18-альдостеронсинтетаза (Р450с11); (8) — 17,20-десмолаза (Р450с17); (9) — 17β-ОН-стероид-оксидоредуктаза (17-кетостероидредуктаза); (10) — ароматаза (Р450 Аром); (11) — 3β-ОН-стероид-сульфтрансфераза

клеток пучковой зоны из прегненолона через промежуточные продукты (17-α-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортизол) при участии 17-α-, 21-, 11-β-гидроксилаз (Р450с17, Р450с21, Р450с11) синтезируется кортизол.

Надпочечниковые половые гормоны образуются в сетчатой и отчасти пучковой зонах. Из 17-α-гидроксипрегненолона образуются С-19-стероиды: дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростеронсульфат. В количественном отношении это главные андрогены, синтезируемые корой надпочечников. Биосинтез андростендиона заключается в преобразовании прегненолона в прогестерон, 17-α-гидроксипрогестерон, андростендион. Последняя реакция осуществляется при участии фермента 17,20-десмолазы. Путем сложных превращений андростендион может конвертироваться в тестостерон. Эстрон синтезируется из андростендиона.

Андрогенная активность надпочечниковых стероидов обусловлена в основном их способностью преобразовываться в тестостерон. Тестостерон надпочечникового происхождения является лишь небольшой частью общего тестостерона, вырабатываемого в мужском организме. В то же время надпочечники являются важнейшим источником андрогенов у женщин. Надпочечниковые андрогены могут служить предшественниками эстрогенов, образующихся в подкожной жировой клетчатке, волосяных фолликулах, молочной железе.

Сложный многоступенчатый процесс образования кортикостероидов может быть извращен дефицитом ферментов, кофакторов, участвующих в сложной цепи биохимических превращений. Отсутствие даже одного из ферментов (энзимов) нарушает биосинтез кортикостероидов и приводит к развитию патологических

состояний. Энзиматические дефекты в большинстве случаев имеют врожденный характер, и их клинические последствия можно характеризовать в общем как дефицит кортизола (гипокортикализм), избыток андрогенов (вирилизация, адреногенитальный синдром, AGS), избыток дезоксикортикостерона и дезоксикортизола (задержка соли, гипертензия) или дефицит альдостерона (потеря соли). В редких случаях нарушения синтеза ферментов имеют вторичный характер, возникая в постнатальный период под влиянием повреждающих факторов.

Наиболее часто встречаются дефекты деятельности следующих ферментов. Дефицит десмолазы (прегненолонсинтетазы, P450scc) нарушает превращение холестерина в прегненолон, т. е. блокируется биосинтез кортикостероидов на самом раннем этапе их образования. В надпочечниках скапливается холестерин и возникает так называемая «конгенитальная липоидная» гиперплазия надпочечников, проявляющаяся резкой надпочечниковой недостаточностью. Кора надпочечников гиперплазирована, желтого цвета. Патология встречается редко. Новорожденные, как правило, погибают в первые дни постнатального периода. Вне зависимости от генотипа строение наружных половых органов по женскому типу. При неполной блокаде ферментной реакции жизнь новорожденных может быть более продолжительной.

Дефицит 3β-дегидрогеназы (3β-гидроксистероидной дегидрогеназы) встречается как врожденная патология или при некоторых аденомах коры надпочечника. Дефект фермента нарушает преобразование прегненолона в прогестерон. Возникает дефицит кортизола и альдостерона, тяжелый сольтеряющий синдром, заканчивающийся летальным исходом в раннем возрасте. При нарушении образования глюко- и минералокортикоидов прегненолон избыточно превращается в дегидроэпиандростерон и 17-гидрокси-прогестерон. У плодов мужского пола развивается гипоспадия, а у новорожденных женского пола наблюдаются явления вирилизации (клиторомегалия).

Дефицит 17α-гидроксилазы (P450c17) приводит к нарушению превращения прегненолона и прогестерона в их 17α-OH формы и далее в кортизол и андрогены. Биосинтез кортикостероидов смещается в сторону избыточного образования минералокортикоидов, в основном дезоксикортикостерона, уровень которого в сыворотке крови может быть в 30—40 раз выше нормы. В результате возникают задержка натрия в организме, артериальная гипертензия, гипокалиемический алкалоз. Причина одновременного уменьшения секреции альдостерона не вполне ясна. По-видимому, гипонатриемическая гиперволемия угнетает высвобождение ренина и соответственно ангиотензина, в связи с чем снижается секреция альдостерона.

Дефицит 21-гидроксилазы (P450c21) — наиболее частая причина врожденной гиперплазии надпочечников, нарушает преобразование прогестерона в альдостерон и 17α-гидроксипрогестерона в кортизол. Увеличивается секреция надпочечниковых андрогенов. Для этого синдрома характерно избыточное образование 17α-гидроксипрогестерона и выделение его метаболита прегнантриола с мочой. Для подтверждения патологии необходимо определение уровня 17-гидроксипрогестерона в плазме, который во много раз превышает норму. В клинической картине помимо вирилизации обнаруживается гипокортикализм, потеря соли. Уровень натрия в крови понижен, калия — повышен. В связи с низкой секрецией альдостерона наблюдается гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почек с повышением концентрации в крови ренина и ангиотензина.

Дефицит 11β-гидроксилазы (P450c11). При этой патологии нарушается образование кортизола и кортикостерона. Вследствие избыточной секреции АКТГ биосинтез кортикостероидов идет по пути образования андрогенов. Образование избытка 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола приводит к ретенции соли и артериальной гипертензии. Наряду с вирилизацией у больных отмечается пигментация кожных покровов.

Дефицит 18-гидроксилазы (кортикостерона метилоксидазы I — КМО I) и 18-оксидазы (кортикостерона метилоксидазы II — КМО II) приводит к нарушению биосинтеза альдостерона. Альдостерон в сыворотке крови не определяется, а его предшественники — 11-дезоксикортикостерон и кортикостерон — обнаруживаются в избыточном количестве. Клинически синдром проявляется потерей соли и гипотонией. В отличие от других конгенитальных энзимных дефектов при этой патологии не наблюдается гиперплазии коры надпочечников, поскольку продукция кортизола и АКТГ нормальна.

Биосинтез катехоламинов. Мозговое вещество надпочечников продуцирует катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин. Адреналин вырабатывается только в надпочечниках, норадреналин и дофамин образуются и в других скоплениях хромаффинной ткани, а также могут секретироваться некоторыми нейронами симпатической части вегетативной и центральной нервной систем.

Катехоламины представляют собой низкомолекулярные соединения, содержащие катехолевое (3,4-диоксибензольное) ядро и аминогруппу в боковой цепи. Субстратом для биосинтеза катехоламинов служит аминокислота тирозин. Тирозин поступает в организм с пищей, но может и синтезироваться в печени из фенилаланина под действием фермента фенилаланингидроксилазы. Последовательность биосинтеза катехоламинов в упрощенном виде может быть представлена на рис. 5.2.

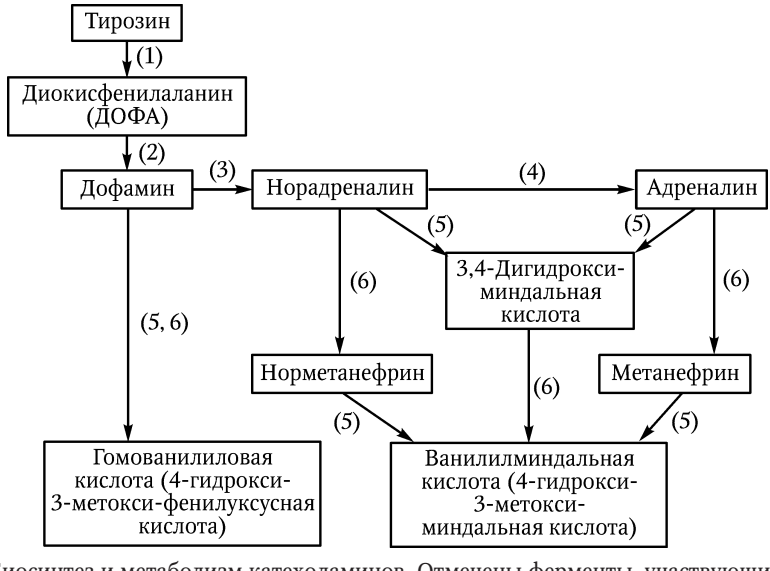


Рис. 5.2. Биосинтез и метаболизм катехоламинов. Отмечены ферменты, участвующие в обмене катехоламинов:

(1) — тирозингидроксилаза; (2) — ДОФА-декарбоксилаза; (3) — дофамингидроксилаза; (4) — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза (PNMT); (5) — моноаминооксидаза (МАО); (6) — катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ)

Тирозин под действием фермента тирозингидроксилазы превращается в диоксифенилаланин (ДОФА), который, являясь предшественником всех катехоламинов, не обладает биологической активностью, но легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Тирозингидроксилаза, катализирующая превращение тирозина в ДОФА, регулирует и лимитирует скорость всего процесса синтеза катехоламинов. Фермент обнаруживается в мозговом веществе надпочечников, центральной нервной системе и тканях, иннервируемых симпатической нервной системой. Активность тирозингидроксилазы ингибируется конечными продуктами биосинтеза.

Превращение ДОФА в дофамин катализируется ферментом ДОФА-декарбоксилазой. Следующие звенья синтеза катехоламинов — норадреналин и адреналин — образуются при участии дофамин-β-оксидазы и норадреналин-N-метилтрансферазы.

В тех нервных образованиях, где конечным продуктом биосинтеза является дофамин, отсутствуют ферменты дальнейшего его превращения. Другие нервные ткани содержат дофамин-β-оксидазу, которая преобразует дофамин в норадреналин. Превращение норадреналина в адреналин ограничивается только надпочечниками. В клетках мозгового вещества содержится норадреналин-N-метилтрансфераза, катализирующая образование адреналина и позволяющая полностью завершить цикл синтеза катехоламинов.

Образование ДОФА гидроксилированием тирозина осуществляется в митохондриях хромаффинных клеток. Декарбоксилирование ДОФА с образованием дофамина происходит в цитоплазме клетки. Далее дофамин локализуется в гранулах и в присутствии дофамин-β-оксидазы превращается в норадреналин. Образование адреналина происходит в цитоплазме, после чего он поглощается гранулами.

Гранулы хромаффинных клеток служат местом накопления и биосинтеза катехоламинов. Они содержат также липиды, нуклеотиды, белки, ионы кальция и магния и выполняют следующие специфические функции: поглощают дофамин из цитоплазмы и превращают его в норадреналин, являются резервуаром адреналина и норадреналина, предохраняют их от разрушающего воздействия фермента моноаминоксидазы и высвобождают катехоламины в кровь под действием нервного стимула. Выделение секрета происходит путем экзоцитоза — содержимое гранул «изливается» во внеклеточное пространство.

В гранулах хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников содержится до 80 % адреналина и 20 % норадреналина. В окончаниях симпатических нервных волокон и в симпатических ганглиях гранулы секреторных клеток содержат лишь норадреналин. Норадреналин выявлен в головном и спинном мозге, наибольшая его концентрация наблюдается в области гипоталамуса. Содержание адреналина здесь незначительно. Около 50 % катехоламинов, содержащихся в гипоталамусе и других базальных ганглиях головного мозга, приходится на дофамин.

5.2. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ГИПОКОРТИЦИЗМ)

Медицинские знания в области диагностики и лечения заболеваний надпочечников накапливались значительно медленнее, чем в других разделах клинической эндокринологии. С тех пор как в 1855 г. английский врач Томас Аддисон описал клиническую картину и морфологические проявления заболевания, связанного с поражением надпочечников, практической медицине потребовалось

почти столетие, чтобы лечение острой и хронической недостаточности надпочечников перестало носить симптоматический характер. До 1930 г., когда появились первые сообщения об успешном лечении болезни Аддисона экстрактом коры надпочечников, продолжительность жизни больных от момента острого приступа составляла в среднем от одной недели до четырех месяцев. И лишь выделение в чистом виде кортизона (1930 г.) и последующее его клиническое применение (1950 г.) изменили ситуацию в лучшую сторону.

Недостаточность коры надпочечников принято подразделять на острую и хроническую, причем последняя может быть первичной, вторичной и третичной. Первичная недостаточность обусловлена поражением коркового слоя надпочечников, вторичная является результатом снижения секреции кортикотропина и атрофии коры надпочечников, тогда как в основе третичной лежит дефицит кортиколиберина.

5.2.1. Хроническая недостаточность коры надпочечников (первичный гипокортицизм)

Определение. Хроническая недостаточность коры надпочечников (ХНКН) — тяжелое, полиэтиологическое длительно протекающее эндокринное заболевание, в основе которого лежит частичное или полное выпадение функции коры надпочечников в результате расстройства одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Распространенность. Хроническая недостаточность коры надпочечников составляет 3—5 % от всех заболеваний эндокринной системы. Первичная надпочечниковая недостаточность встречается с частотой от 0,03 до 1 на 10 000 населения (Балаболкин М. И. [и др.], 2002; Kong M. F. [et al.], 1994) и составляет 1 случай на 4000—6000 госпитализированных больных. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости ХНКН, что связано с общей тенденцией роста аутоиммунных и эндокринных форм патологии.

Смертность от хронического гипокортицизма, по данным разных авторов, колеблется от 0,004 до 0,04 %. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 20—50 лет, при этом описаны случаи возникновения болезни как в более молодом, так и в более старом возрасте. Имеются сообщения, что заболеванию подвержены в одинаковой мере лица обоего пола, однако большинство авторов признают, что мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. По данным ряда авторов (Балаболкин М. И., 1991; Балаболкин М. И. [и др.], 2002), соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, составляет 2 : 1.

Этиология. В настоящее время считается, что основным фактором, ведущим к развитию первичной хронической надпочечниковой недостаточности, служит аутоиммунная деструкция надпочечников с развитием так называемой «первичной деструктивной атрофии» коры надпочечников. В среднем на долю аутоиммунного поражения приходится 55—65 % от всех случаев болезни Аддисона, а по мнению ряда авторов, ближе к истине цифра 80 % (Дедов И. И. [и др.], 2002). При этом примерно у 50—55 % больных, страдающих первичной атрофией коры надпочечников, в сыворотке крови обнаруживаются аутоантитела к функциональной ткани надпочечников (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

В развитии аутоиммунной деструкции коры надпочечников выделяют несколько стадий (Betterle C. [et al.], 1988). Сначала происходит повышение актив-

ности ренина плазмы при нормальном или сниженном уровне альдостерона, свидетельствующее о вовлечении в патологический процесс клубочковой зоны коры надпочечников. В дальнейшем в процесс аутоиммунной деструкции вовлекается клубочковая зона коры надпочечников. При этом наблюдается рост концентрации кортикотропина и снижение уровня кортизола в плазме крови. Подобные изменения нередко сочетаются с аутоиммунным поражением других эндокринных желез (щитовидной, околощитовидных, поджелудочной и яичников), а ХНКН может выступать как составная часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома I и II типов.

Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа развивается в детском возрасте (около 10—12 лет) и включает гипопаратироз, хроническую недостаточность коры надпочечников и кандидомикоз. Кроме того, патологический процесс часто сопровождается гипогонадизмом, пернициозной анемией, алопецией, витилиго и хроническим активным гепатитом. Для аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа характерно сочетание сахарного диабета, аутоиммунного поражения щитовидной железы и ХНКН.

Второй по значимости причиной возникновения первичной ХНКН признается бактериальная и грибковая инфекция (туберкулез, бластомикоз, менингококковая инфекция, гистоплазмоз, сепсис различной этиологии). Среди инфекционных агентов основное значение придается туберкулезу, который длительное время считался основной причиной развития надпочечниковой недостаточности. Однако установлено, что туберкулезная этиология имеет место только у 25—30 % больных ХНКН. По мнению И. И. Дедова [и др.] (2002), на долю туберкулезного поражения надпочечников приходится только 10 % в структуре первичной ХНКН. Считается, что кортизол снижает местную резистентность коры надпочечников по отношению к туберкулезной инфекции и тормозит образование специфических гранулем. В условиях же дефицита глюкокортикоидов микобактерии относительно беспрепятственно размножаются в пораженных надпочечниках, вызывая обширные некрозы. Активный туберкулезный процесс в надпочечниках встречается редко. Поражение надпочечников обычно происходит вследствие гематогенной диссеминации. При этом очаг поражения может располагаться не только в легких, но и в кишечнике, костях, мочеполовых органах. Однако отсутствие таких очагов далеко не всегда позволяет исключить туберкулезную этиологию Аддисоновой болезни.

Менее чем у 10 % больных причиной возникновения заболевания являются амилоидоз, метастазы опухолей в надпочечники (рак бронхов, мочевого пузыря и молочной железы), гемохроматоз, сифилис, ВИЧ-инфекция, гемосидероз, склеродермия, бруцеллез. Возникновение надпочечниковой недостаточности значительно реже может быть связано с нейродегенеративными заболеваниями (адренолейкодистрофия), наследственными синдромами (врожденная гипоплазия надпочечников, синдром рефрактерных надпочечников, болезнь Волмана, синдром 3А: ахалазия, аддисонизм, алакримия).

Одной из причин, способствующих развитию ХНКН, может оказаться адреналэктомия, выполняемая по поводу синдрома Иценко — Кушинга и других заболеваний надпочечников. Гипокортицизм может развиться как осложнение при использовании различных лекарственных препаратов (блокаторов стероидогенеза в надпочечниках, цитостатиков, антикоагулянтов, барбитуратов).

Патогенез. В основе патогенеза надпочечниковой недостаточности лежит частичное или полное выпадение функции коры надпочечников, в результате

чего наблюдается нарушение всех видов обмена. По мнению П. Петерсона [и др.] (2000), механизм развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунной природы идентичен таковому при других аутоиммунных заболеваниях. В результате воздействия генетических и различных экзогенных факторов Т-лимфоциты у больных хронической надпочечниковой недостаточностью реагируют с собственной корой надпочечников и, оказавшись в периферической крови, распознают свои специфические аутоантигены и вызывают деструкцию клеток коры надпочечников. При этом Т-клетками стимулируются аутореактивные В-лимфоциты, начинающие активно продуцировать специфические аутоантитела к различным компонентам коры надпочечников. Возникновение деструктивных изменений в коре надпочечников приводит к выпадению функции глюкокортикоидных, минералокортикоидных и половых гормонов, что, в свою очередь, способствует нарушению всех видов обмена в организме.

Необходимо отметить, что в зависимости от этиологической формы аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в крови могут определяться различные антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза. Так, для первичной хронической недостаточности коры надпочечников высокоспецифичным считается наличие антител к ферменту Р450с21.

При грибковом поражении надпочечников сначала в них преобладают явления гранулематозного воспаления. Затем в результате эмболии мелких сосудов крупными частицами грибка происходит замещение надпочечниковой ткани участками казеозного некроза.

В результате недостатка глюкокортикоидов, обеспечивающих глюконеогенез, снижаются запасы гликогена в печени и мышцах, уменьшается уровень глюкозы в крови и тканях. Поэтому для больных болезнью Аддисона характерны частые гипогликемии, плоская гликемическая кривая. Следствием гипогликемических состояний является возникновение у пациентов адинамии и мышечной слабости. Глюкокортикоидная недостаточность приводит к угнетению синтеза белка и рибонуклеиновой кислоты в печени, усугубляет водно-электролитные нарушения, снижает активность ферментов. Избыточной продукцией кортикотропина и меланоцитостимулирующего гормона обусловлено отложение меланина в сосочковом слое кожи (меланодермия).

Понижение продукции минералокортикоидов, а также нарушения углеводного обмена способствуют возникновению у больных ХНКН выраженных электролитных нарушений. Часто можно наблюдать повышение уровня калия в плазме крови, снижение содержания натрия и хлоридов. Недостаток надпочечниковых гомонов, главным образом альдостерона, способствует потере организмом натрия, хлоридов и воды, приводя к снижению объема циркулирующей крови, показателей артериального давления и развитию гиповолемии. Последняя играет значительную роль в снижении ударного и минутного объемов кровообращения. Исчезновение потенциирующего влияния глюкокортикоидов на катехоламины, обладающие положительным инотропным действием, ухудшает сократительную способность миокарда. Указанные электролитные сдвиги в сочетании с нарушениями углеводного обмена, снижением активности АТФазы и недостатком альдостерона способствуют развитию у больных надпочечниковой недостаточностью явлений миокардиодистрофии.

Дефицит половых гормонов лежит в основе появления нарушений менструального цикла у женщин и импотенции у мужчин. Кроме того, снижение продукции половых гормонов ослабляет процессы анаболизма преимущественно в мышечной ткани, вызывая гипоплазию и атрофию последней.

Развитие симптомов поражения желудочно-кишечного тракта у больных хроническим гипокортицизмом связано с повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Возникающие у пациентов с надпочечниковой недостаточностью рвота и диарея усугубляют дефицит натрия в организме и способствуют прогрессированию симптомов гипокортицизма вплоть до развития аддисонического криза. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей у больных хроническим гипокортицизмом увеличиваются, а изменения баланса электролитов нередко сопровождаются нарушением кальциевого обмена (повышением концентрации кальция в крови и, как следствие, повышенным его выведением с мочой).

Классификация. В настоящее время в зависимости от уровня поражения выделяют следующие формы надпочечниковой недостаточности:

- первичную, которая обусловлена поражением коркового слоя надпочечников (болезнь Аддисона);
- вторичную, возникающую в результате снижения секреции кортикотропного гормона гипофизом;
- третичную, развитие которой связано с дефицитом кортиколиберина.

Кроме того, ряд авторов рекомендует выделять медикаментозную форму надпочечниковой недостаточности. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), первичная надпочечниковая недостаточность имеет шифр Е 27.1.

В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют острую и хроническую недостаточность коры надпочечников.

По степени тяжести надпочечниковая недостаточность подразделяется на легкую, среднюю и тяжелую. О легкой степени говорят в тех случаях, когда имеется отчетливый клинический эффект на фоне диетотерапии. Средняя степень ХНКН характеризуется существенным улучшением течения заболевания при курсовом использовании глюкокортикоидных препаратов. В случае тяжелой степени ХНКН периодически отмечается развитие аддисонических кризов на фоне постоянной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Существуют классификации (Дедов И. И. [и др.], 2002), в которых учитывается не только уровень поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, но и указывается причина надпочечниковой недостаточности. Приводим одну из таких классификаций.

***I. Первичная надпочечниковая недостаточность*:**

1.1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников:
  1.1.1. Изолированная.
  1.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа.
  1.1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа.

1.2. Туберкулез надпочечников.

1.3. Адренолейкодистрофия.

1.4. Ятрогенная надпочечниковая недостаточность (двусторонняя адреналэктомия).

1.5. Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников.

1.6. Геморрагический инфаркт надпочечников.

1.7. Редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др.

II. Центральная (гипоталамо-гипофизарная) надпочечниковая недостаточность.

2.1. Вторичная надпочечниковая недостаточность:

2.1.1. Терапия препаратами глюкокортикоидов.
2.1.2. В рамках гипопитуитаризма.
2.1.3. Изолированный дефицит кортикотропина.

2.2. Третичная надпочечниковая недостаточность (опухоли, ишемические и другие повреждения гипоталамуса).

Клиника. Для хронической надпочечниковой недостаточности характерно постепенное и медленное развитие. Клинические симптомы гипокортицизма отчетливо проявляются при разрушении 80—90 % железистой ткани. Основными симптомами недостаточности коры надпочечников являются общая слабость, повышенная утомляемость, снижение массы тела, гипотония, боли в суставах и мышцах, гастроинтестинальные симптомы, гиперпигментация (для первичной ХНКН) и нарушения электролитного обмена.

Необходимо отметить, что клиническая картина надпочечниковой недостаточности отличается большим разнообразием. К наиболее ранним симптомам заболевания относятся периодически возникающая слабость, утомляемость, которая усиливается к концу дня, потемнение кожных покровов, пигментация слизистых, снижение массы тела, головокружения, обмороки, гипотония, спонтанные гипогликемии, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в мышцах и поясничной области, запоры, боли в суставах. Жалобы часто усиливаются на фоне развития у больных интеркуррентных инфекций и при проведении даже незначительных по объему оперативных вмешательств.

В большинстве случаев больные не могут определить время начала заболевания, отмечая лишь длительно и постоянно существующую (прогрессирующую) общую и мышечную слабость. Возникновение мышечной слабости обусловлено нарушениями углеводного и электролитного обменов. По мере прогрессирования заболевания общая и мышечная слабость переходит в адинамию, речь больных замедляется. В ряде случаев заболевание может начинаться с гиперпигментации. Появление последней возможно задолго до развития первых симптомов надпочечниковой недостаточности. По-видимому, это связано с сохраняющейся компенсацией, обусловленной усиленной стимуляцией оставшихся железистых клеток кортикотропным гормоном. Причиной появления пигментации может послужить инсоляция, однако в этом случае изменение цвета кожных покровов у пациентов с ХНКН сохраняется существенно более длительное время. Окраска кожи больных с недостаточностью коры надпочечников может быть от дымчато-серой до цвета загара, иногда интенсивно-коричневой с бронзовым оттенком. Характерным считается усиленное окрашивание мест трения одежды, раздражения, послеоперационных рубцов, разгибательных поверхностей суставов кистей рук, иногда стоп, гениталий, околососковых ареол, ладонных складок. Характерны пятна слизистой рта, языка, особенно десен и губ. Сначала наблюдаются небольшие коричневые пятна, которые в последующем генерализуются. Этот процесс обусловлен избыточной секрецией кортикотропина и β-меланоцитостимулирующего гормона. Усиление пигментации отмечается в период нарастания гипокортицизма, в предкризовом состоянии и во время аддисонического криза.

При аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся выявлением высоких титров антител к клеткам надпочечников, у больных часто встречаются участки депигментации кожи (витилиго). Существует отчетливое соотношение между интенсивностью пигментации, с одной стороны, и давностью и тяжестью ХНКН — с другой. Однако у некоторых больных надпочечниковая недостаточность протекает без гиперпигментации.

При прогрессировании заболевания увеличивается слабость, больные перестают справляться с обычной работой. Нередко слабость достигает степени прострации. Одновременно развиваются психическая астенизация, подавленность, негативизм, эмоциональная лабильность; периодически у ряда больных отмечается депрессия. При отсутствии адекватного лечения масса тела больных существенно снижается.

Со стороны сердечно-сосудистой системы имеет место стойкое снижение величины артериального давления. Весьма часто отмечается падение давления с развитием обморочных состояний. К развитию гипотонии у больных гипокортицизмом приводит комплекс факторов, среди которых наибольшее значение имеют дефицит кортизола, дегидратация и снижение общего количества натрия. Однако следует помнить, что снижения АД может и не быть. Подобное течение заболевания наблюдается в тех случаях, когда развитие симптомов гипокортицизма происходит у больных с исходно повышенными цифрами артериального давления, например у страдающих гипертонической болезнью. Следствием дефицита глюкокортикоидов и их потенцирующего влияния на катехоламины является ухудшение сократительной способности миокарда. Развитию сердечной недостаточности способствует наличие у больных ХНКН миокардиодистрофии. При этом выявляются диффузные мышечные изменения, снижение вольтажа всех зубцов электрокардиограммы. Зубец *T* иногда становится отрицательным, удлиняются интервалы *PQ* и *QT*. Повышение концентрации внутриклеточного калия может приводить к появлению нарушений проводимости в виде атриовентрикулярной и внутрижелудочковой блокады. Часто отмечаются различные нарушения ритма (бради- и тахикардия, экстрасистолия).

Со стороны дыхательной системы при гипокортицизме специфических изменений (за исключением туберкулезной этиологии ХНКН) не выявляется.

Желудочно-кишечные расстройства занимают значительное место в клинической картине надпочечниковой недостаточности. Они сопровождаются болями в животе без определенной локализации, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, анорексией, запорами, сменяющимися диареей, ахлоргидрией, повышенной потребностью в соленой пище. Нередко у больных выявляются снижение секреции соляной кислоты и пепсина, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спастический колит.

Наблюдаемые у больных хроническим гипокортицизмом снижение концентрации внимания, умственной работоспособности и памяти объясняются нарушениями со стороны центральной нервной системы.

В анализах крови у больных с надпочечниковой недостаточностью выявляются наклонность к анемии, гипонатриемия, гиперкальциемия и гиперкалиемия, повышение содержания эозинофилов и относительный лимфоцитоз. В значительной части случаев имеет место повышение креатинина в сыворотке крови, снижается скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока, выявляется никтурия.

Для первичного хронического гипокортицизма характерно снижение уровня кортизола и повышение кортикотропина в крови, а также снижение экскреции с суточной мочой 17-ОКС и 17-КС.

Проявления надпочечниковой недостаточности могут маскироваться не только расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Трудноразрешимые диагностические проблемы возникают при сочетании ХНКН с гипотиреозом, диффузным токсическим зобом, сахарным диабетом, циррозом печени и склеродермией.

Грозным осложнением хронического гипокортицизма является аддисонический криз, механизм развития которого связан с резким прогрессирующим дефицитом в организме кортизола и кортизона, а также сользадерживающих гормонов — альдостерона и дезоксикортикостерона. Причинами возникновения адреналового криза помимо ХНКН могут быть: врожденная гипоплазия надпочечников, кровоизлияние в надпочечники, врожденная верилизирующая недостаточность коры надпочечников с синдромом потери соли, синдром Уотерхауса — Фридериксена, удаление злокачественной опухоли надпочечника, а также тотальная адреналэктомия. Надпочечниковый криз развивается обычно постепенно в течение нескольких суток, реже — в течение нескольких часов (например, после экстракции зуба или на фоне тяжело протекающей пневмонии). Характерны усиление мышечной слабости, адинамии, нарастание диспептических явлений, прогрессирующее падение артериального давления, нарастание тахикардии. Отмечается снижение температуры тела. Кожные покровы сухие, тургор кожи снижен. Сознание сохранено, речь невнятная. При отсутствии своевременно начатого лечения развивается надпочечниковая кома. При этом летальность составляет до 20 %. Отмечается потеря сознания, артериальное давление не определяется (коллапс), больные покрываются холодным потом. В последующем присоединяются периодическое дыхание и судорожный синдром.

Диагностика хронической надпочечниковой недостаточности основана на анамнестических данных, характерной клинической картине, результатах исследования функции коры надпочечников, а также учете состояния других органов эндокринной системы. Анамнез характеризуется длительностью, ухудшением состояния в осенне-весеннее время, повышенной чувствительностью к загару, частыми обмороками, снижением веса, быстрой утомляемостью после физической нагрузки. Аутоиммунное поражение надпочечников диагностируют при обнаружении органоспецифических аутоантител в сыворотке крови. Для их определения могут быть использованы реакции преципитации, пассивной гемагглютинации и связывания комплемента, а также метод непрямой иммунофлюоресценции.

В тех случаях, когда удается выявить наличие кальцинатов в надпочечниках или очагов туберкулезного поражения в других органах, следует констатировать туберкулезную этиологию заболевания. Кроме того, наличие хронического инфицирования туберкулезного характера можно подтвердить или опровергнуть путем проведения туберкулиновых проб.

Из гормональных исследований в диагностике ХНКН имеют значение снижение содержания 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и свободного кортизола в суточной моче, понижение уровня кортизола плазмы крови, увеличение секреции кортикотропного гормона гипофизом и, отчасти, снижение уровня альдостерона.

Однако нормальное содержание гормонов и их метаболитов при наличии клинических симптомов заболевания далеко не всегда позволяет отвергнуть диагноз, поскольку стертые формы ХНКН могут быть обусловлены снижением функциональных резервов коры надпочечников и проявляться только в стрессорных ситуациях, когда возрастает потребность в глюко- и минералокортикоидах.

С целью облегчения выявления хронической недостаточности коры надпочечников, а также ее скрытых форм возможно применение следующего алгоритма диагностики хронического гипокортицизма (рис. 5.3). В качестве отправной точки алгоритма предлагается использовать комплекс клинических признаков (гиперпигментация, снижение артериального давления, слабость, утомляемость, диспептические расстройства, похудание и мышечная атрофия), при наличии

которых врачу необходимо задуматься о возможном наличии хронического гипокортицизма (Баранов В. Л., 1999). С целью верификации диагноза пациенту проводят исследование уровней кортикотропина и кортизола в крови, а также экскреции 17-оксикортикостероидов с суточной мочой. Снижение 17-ОКС и кортизола, повышение кортикотропного гормона подтверждают диагноз первичной ХНКН.

Если помимо снижения 17-ОКС и кортизола выявляется сниженный уровень кортикотропина, то констатируется вторичная надпочечниковая недостаточность. Определенную помощь в постановке диагноза может оказать исследование показателей электролитного обмена. В частности, в пользу адреналовой недостаточности свидетельствует выявление гипонатриемии и гиперкалиемии.

В тех случаях, когда при наличии клинических признаков заболевания не удается выявить снижения функционального состояния гипофиз-адреналовой системы, необходимо проведение функциональных тестов. Из стимулирующих тестов наибольшее распространение получила проба с адренокортикотропным гормоном и его синтетическими аналогами (кортикотропином, синактеном, синактен-депо). Принято выделять кратковременные и длительные пробы.

Проба с кортикотропином проводится для выявления гипокортицизма и дифференциальной диагностики первичной и вторичной надпочечниковой не-

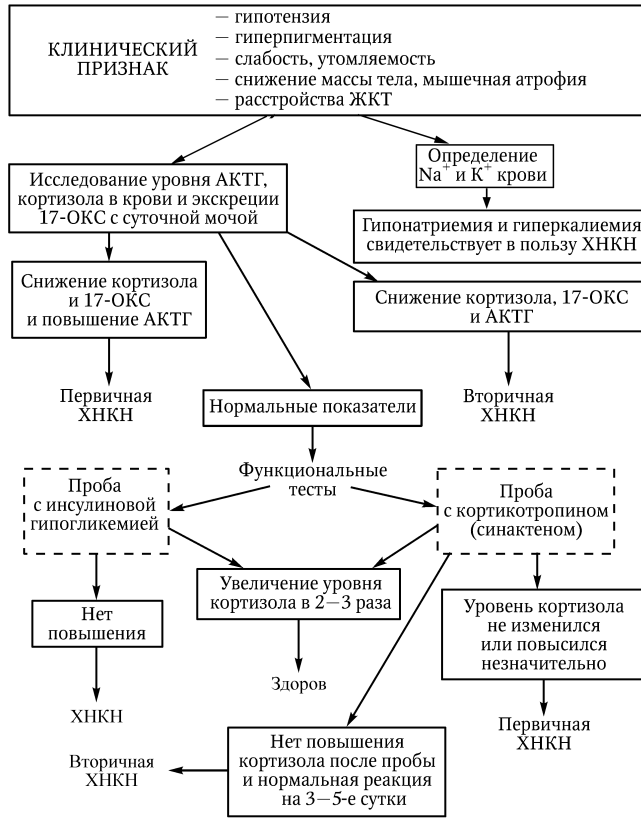


Рис. 5.3. Алгоритм диагностики хронической надпочечниковой недостаточности

достаточности. В настоящее время вместо кортикотропина чаще используют его синтетические аналоги (синактен). Кратковременная проба с внутривенным введением синактена проводится с целью оценки наличных резервов коры надпочечников. Для оценки потенциальных резервов коры надпочечников применяется внутримышечно пролонгированная форма синтетического кортикотропина — синактен-депо. Существует несколько модификаций теста.

1. Короткая проба с кортикотропином (синактеном).

У больного исследуется фоновое содержание кортизола в сыворотке крови, а затем внутривенно медленно (в течение 2 мин) вводится 0,25 мг синактена, растворенного в 5,0 мл физиологического раствора. Повторные исследования крови на кортизол осуществляют через 30 и 60 мин после инъекции. Следует отметить, что результаты пробы могут оказаться недостоверными в случае, если фоновый уровень кортизола превышает 550 нмоль/л.

У здоровых людей концентрация кортизола в ходе пробы возрастает минимум в 2 раза. Через 60 мин уровень кортизола превышает 495 нмоль/л (18 мкг %). Отсутствие реакции свидетельствует об исчерпании функциональных резервов коры надпочечников.

Для того чтобы в ходе пробы иметь возможность разграничить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность, необходимо параллельно исследовать базальный и стимулированный уровень альдостерона и фоновый уровень кортикотропина. В случае *первичной ХНКН* исходный уровень альдостерона несколько снижен и не повышается под воздействием синактена. При этом концентрация кортикотропина составляет более 250 пг/мл. При *вторичной ХНКН* уровень альдостерона также остается в норме, однако в ходе пробы через 30 мин после введения синактена отмечается его повышение. Для вторичной ХНКН характерен нормальный или даже несколько сниженный фоновый уровень АКТГ. Если определить концентрацию кортикотропина не представляется возможным, с целью разграничения первичной и вторичной адреналовой недостаточности показано проведение длинной пробы с кортикотропином.

2. Длинная проба с кортикотропином (синактеном).

Больному однократно внутримышечно вводится 1 мг синактена-депо (препарат пролонгированного действия). Уровень свободного кортизола и 17-ОКС в суточной моче определяется до, а затем на 1, 3 и 5-й день после введения препарата. При оценке пробы по уровню кортизола в сыворотке крови используют 24-часовую пробу с синактеном-депо. При этом уровень кортикостероидов в плазме крови определяют через 1, 4, 8 и 24 ч после парентерального введения 1 мг синактена-депо.

У здоровых людей содержание свободного кортизола и 17-ОКС в суточной моче увеличивается примерно в 3 раза. У больных с первичной недостаточностью коры надпочечников уровень экскреции кортизола с мочой после стимуляции не меняется.

При относительной надпочечниковой недостаточности исходно нормальное или несколько сниженное содержание свободного кортизола и 17-ОКС в моче в 1-й день стимуляции увеличивается (аналогично повышению у здоровых людей), однако на 3-й день проведения теста прирост содержания уринарных кортикостероидов отсутствует.

Для вторичной надпочечниковой недостаточности характерно отсутствие повышения в моче уровня 17-ОКС в 1-й день после стимуляции синактеном и, напротив, увеличение в 3—5 раз на 3-и и 5-е сутки.

Уровень кортизола в крови при проведении 24-часового теста с синактеном-депо у пациентов с первичной ХНКН во всех пробах остается низким, тогда

как при вторичной недостаточности в пробе на кортизол в крови, взятой спустя 4 ч после стимуляции, он поднимается до 700 нмоль/л и выше.

Во избежание развития острой недостаточности коры надпочечников длинную пробу с кортикотропином нужно проводить не прерывая заместительной терапии преднизолоном. Кроме того, следует помнить, что у больных, длительно страдающих ХНКН и не получающих в настоящее время заместительной терапии, во избежание развития острой надпочечниковой недостаточности проводить пробу с синактеном необходимо на фоне приема преднизолона (5—10 мг в сутки при использовании синактена-депо).

Другие варианты проведения пробы с кортикотропином (синактеном):

А. У больного исследуется суточная экскреция 17-ОКС (фон), затем в течение трех дней по утрам внутримышечно вводится кортикотропин по 40 ЕД. 3 раза в день. У здоровых людей при этом наблюдается увеличение экскреции 17-ОКС в 1,5 и более раз на первые сутки введения кортикотропина и дальнейшее повышение на третьи сутки, что свидетельствует о сохраненном функциональном резерве коры надпочечников и позволяет исключить первичную надпочечниковую недостаточность.

Б. Простейшей является проба с однократным внутримышечным введением кортикотропина в дозе 25 ЕД (или 0,25 мг синактена). Кровь для исследования кортизола забирается до и через 2 ч после введения препарата.

В норме уровень кортизола в сыворотке крови увеличивается после инъекции кортикотропина в 2 и более раз. Отсутствие реакции на кортикотропин свидетельствует о наличии у больного надпочечниковой недостаточности. При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников больному одновременно с введением 0,25 мг синактена начинают инфузию раствора преднизолона (30—60 мг) и периодически (1 раз в час) исследуют в крови уровень кортизола. Если спустя 4—6 ч уровень кортизола остается низким, можно говорить о недостаточности надпочечников.

В связи с тем что синтетические препараты кортикотропина часто оказываются труднодоступны, с целью диагностики скрытых форм ХНКН возможно использование пробы с инсулиновой гипогликемией.

В. Проба с инсулиновой гипогликемией. Пациенту внутривенно капельно в течение 1 ч вводится инсулин короткого действия (актрапид, хумулин Р) в дозе 0,1 ЕД на 1 кг массы тела, разведенный в 100—150 мл изотонического раствора. До и после введения инсулина проводится исследование уровня кортизола в плазме крови. При появлении признаков гипогликемии в процессе проведения пробы введение инсулина следует досрочно прекратить и выполнить забор крови на кортизол. После завершения пробы больного необходимо хорошо накормить и внутривенно струйно ввести 30—40 мл 40 % раствора глюкозы.

Критерии оценки теста те же, что и при синактеновой пробе. Вместе с тем из различных тестов, предлагающихся для стимуляции секреции АКТГ (инсулиновый, триптофановый и т. д.), наиболее физиологичным, специфичным и точным является тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном.

Г. Проба с кортикотропин-рилизинг-гормоном. Больному утром натощак проводится взятие крови на кортикотропин, затем внутривенно струйно вводится 100 мкг КРГ (человеческий или овечий). Уровень кортикотропина определяется в крови через 30, 45 и 60 мин после инъекции препарата. У пациентов с первичной ХНКН изначально повышенное содержание АКТГ еще более возрастает под влиянием КРГ, тогда как у больных с вторичной надпочечниковой недостаточностью уровень кортикотропина в ходе пробы существенно не изменяется.

С помощью проведения теста с КРГ по вышеприведенной методике возможно разграничение эктопического АКТГ-синдрома и быстропрогрессирующей гипофиззависимой формы СИК. В последнем случае секреция кортикотропина после введения КРГ значительно возрастает. Кортикотропинпродуцирующие клетки опухолей негипофизарной локализации, за крайне редким исключением, не имеют рецепторов КРГ, поэтому у больных синдромом эктопического АКТГ уровень кортикотропина в ходе пробы существенно не изменяется (Савушкина А. С., 1988).

Кроме того, для дифференциальной диагностики болезни Иценко — Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома могут быть использованы аналоги соматостатина (сандостатин, октреотид) (Lamberts W. J. [et al.], 1994; Phlipponneau M. [et al.], 1994).

Д. Проба с октреотидом. Проба с октреотидом основана на том, что в кортикотропиномах отсутствуют рецепторы соматостатина, тогда как опухоли, вызывающие эктопическую секрецию АКТГ, обладают подобными рецепторами. Пациенту подкожно 3 раза в день вводится октреотид в дозе 100—500 мкг (суточная доза 300—1500 мкг) в течение 3—5 дней. До начала и после окончания введения препарата у обследуемого определяется уровень АКТГ и кортизола в сыворотке крови, а также исследуется суточная экскреция 17-ОКС.

У пациентов с гипофиззависимой формой СИК уровень АКТГ и кортизола в плазме крови, а также экскреция 17-ОКС с мочой не изменяются. У больных с синдромом эктопической секреции АКТГ октреотид приводит к существенному снижению данных показателей, а в некоторых случаях — к их нормализации.

Е. Проба с инсулиновой гипогликемией. Для диагностики скрытых форм надпочечниковой недостаточности может быть использована проба с инсулиновой гипогликемией, поскольку инсулин является хорошим стимулятором адренокортикотропной функции гипофиза и коры надпочечников.

У больного исследуется содержание кортизола в плазме крови. Затем внутривенно капельно в течение 1 ч вводится инсулин короткого действия (актрапида, хумулин Р) в дозе 0,1 ЕД на 1 кг массы тела, разведенный в 100—150 мл физиологического раствора. Далее повторно определяется уровень кортизола. При появлении у больного признаков гипогликемии до окончания инфузии препарата дальнейшее введение инсулина прекращается и проводится взятие крови для определения содержание кортизола в сыворотке. После завершения пробы пациенту внутривенно струйно вводится 30—40 мл 40 % раствора глюкозы.

У здоровых людей концентрация кортизола возрастает примерно в 2—3 раза, а у больных с недостаточностью коры надпочечников повышение отсутствует или выражено незначительно. Следует помнить, что инсулиновая проба противопоказана больным с ишемической болезнью сердца, эпилепсией и предполагаемой острой надпочечниковой недостаточностью.

Ж. Проба с лизин-вазопрессином. Тест выполняется в течение 2 ч. Больному выполняется внутривенно 4 ЕД лизин-вазопрессина. Вместо лизин-вазопрессина может быть использован аналог аргинин-вазопрессина — десмопрессин, который вводится в дозе 10 мкг. Содержание кортикотропина и кортизола крови исследуется до, через 60 и 90 мин после введения препарата.

В норме в конце 2-часовой внутривенной инфузии лизин-вазопрессина наблюдается повышение содержания кортизола сыворотки и кортикотропина плазмы крови примерно в 3 раза по сравнению с фоновым. У пациентов с опухолями надпочечников концентрация кортикотропина не возрастает. У больных с гипофиззависимой формой синдрома Иценко — Кушинга наблюдается значи-

тельное повышение кортикотропина в крови. Проведение пробы противопоказано больным с ИБС и глаукомой.

К недостаткам теста следует отнести большую продолжительность исследования, а также то, что лизин-вазопрессин нередко вызывает тошноту, усиленную кишечную перистальтику и частые позывы на стул.

Болезнь Аддисона необходимо дифференцировать от вторичной адреналовой недостаточности (табл. 5.1), а также от заболеваний, протекающих с гиперпигментацией, гипотонией и диспептическими расстройствами. Для вторичной ХНКН характерно отсутствие гиперпигментации кожи и слизистых, сниженный уровень кортикотропного гормона и потенциальных резервов коры надпочечников после их длительной стимуляции, а также часто сопутствующий гипогонадизм, гипотиреоз и отставание в росте. Следует помнить о том, что у пациентов с выраженным гипотиреозом снижается потребность в кортизоле, что сопровождается менее выраженными проявлениями гипокортицизма. При этом лечение таких больных тиреоидными гормонами может, в свою очередь, привести к более тяжелому течению надпочечниковой недостаточности или способствовать появлению отчетливых проявлений ХНКН при скрытом течении гипокортицизма.

У пациентов с хронической недостаточностью коры надпочечников помимо выпадения глюкокортикоидной составляющей отмечается снижение и минералокортикоидной функции. Для выявления последней необходимо исследование функционального состояния клубочковой зоны. Исследуется содержание альдостерона в крови или его экскреции с мочой. Возможно использование фармакодинамических тестов для верификации минералокортикоидной недостаточности. Известно, что стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин. Внутривенная инфузия 0,5 мг препарата, растворенного в 50—100 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы в течение 50—60 мин (контроль АД), в норме приводит к повышению концентрации альдостерона. Отсутствие

Таблица 5.1

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной ХНКН

Показатель	ХНКН	
	первичная	вторичная
Гипотония	Есть	Есть
Снижение массы тела	»	»
Гипогликемия	»	»
Гиперпигментация кожи и слизистых	»	Нет
Уровень кортикотропина в крови	↑	↓
Сопутствующий гипотиреоз	Редко	Часто
Сопутствующий гипогонадизм	»	»
Отставание в росте	Нет	»
Уровень кортизола в крови	↓	↓
Экскреция кортизола с мочой	↓	↓
Уровень ТТГ в крови	↓, норма (синдром Шмидта)	↓
Уровни T_3 и T_4	Нормальны	↓
Дефицит СТГ	Нет	Часто
Уровни ЛГ и ФСГ в крови	Норма	↓
Проба с КРГ	Положительная	Отрицательная
Проба с кортикотропином	Отрицательная	Положительная

роста уровня альдостерона в конце инфузии свидетельствует о недостаточной секреции альдостерона.

Частые гипогликемические состояния у пациентов с ХНКН требуют проведения дифференциальной диагностики с органическим и функциональным гиперинсулинизмом.

Ряд заболеваний, таких как гемохроматоз, склеродермия, дерматомиозит, порфирия, пеллагра, циррозы печени, меланосаркома, лимфогранулематоз, нейрофиброматоз Реклингаузена, диффузный токсический зоб, синдром Олбрайта, а также отравления солями тяжелых металлов могут сопровождаться изменением цвета кожных покровов. В этих случаях, помимо типичной клинической картины, характерной для этих заболеваний, исключению надпочечниковой недостаточности способствуют данные анамнеза и результаты исследования функционального состояния надпочечников.

При гемохроматозе серо-коричневая пигментация кожи сопровождается отсутствием пигментации на слизистых оболочках, а также характерным отложением гемосидерина в потовых железах. Для заболевания характерно развитие пигментного цирроза печени, сахарного диабета и гипогонадизма.

Для склеродермии и дерматомиозита в отличие от гипокортицизма характерно наличие системных проявлений заболевания. Так, для склеродермии характерно наличие суставного синдрома, телеангиэктазий, синдрома Рейно.

Генерализованной коричневой пигментацией сопровождается порфирия, для которой в отличие от надпочечниковой недостаточности характерно наличие значительного количества уропорфирина в крови и моче.

Пеллагре помимо гиперпигментации свойственны явления дерматита, невриты, глоссит, а диарея в отличие от гипокортицизма носит постоянный характер.

Дифференциальную диагностику ХНКН следует проводить с отравлением солями тяжелых металлов (мышьяком, свинцом, ртутью) и заболеваниями, протекающими с характерной потерей массы тела.

ХНКН следует дифференцировать от патологии, сопровождающейся диспептическими расстройствами и анорексией. Из этих состояний следует выделить хронический энтерит, заболевания желудка, нефрит, беременность, неврастению и неврогенную анорексию. Решающее значение в дифференциальной диагностике принадлежит оценке гормонального спектра.

Хронический гипокортицизм приходится дифференцировать от гипотонических состояний, в частности от нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу. В ряде случаев клиническая картина ХНКН напоминает таковую при миокардите. При этом в пользу поражения миокарда свидетельствуют связь с инфекцией, короткий анамнез, увеличение размеров сердца, наличие систолического шума и явлений сердечной недостаточности.

Наконец, достаточно сложно бывает отличить хроническую адреналовую недостаточность от аутоиммунного полиэндокринного синдрома. О наличии у пациента полиэндокринопатии свидетельствуют наличие органоспецифических аутоантител в сыворотке крови и нарушения со стороны функционального состояния других эндокринных желез.

Лечение. Терапевтические мероприятия при ХНКН должны быть направлены, с одной стороны, на устранение причины, вызвавшей поражение надпочечников, а с другой — на компенсацию дефицита гормонов (рис. 5.4). Лечение хронического гипокортицизма, как правило, требует постоянного и длительного контроля функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с периодической госпитализацией в эндокринологический стационар для оценки степени компенсации, эффективности и коррекции заместительной терапии.

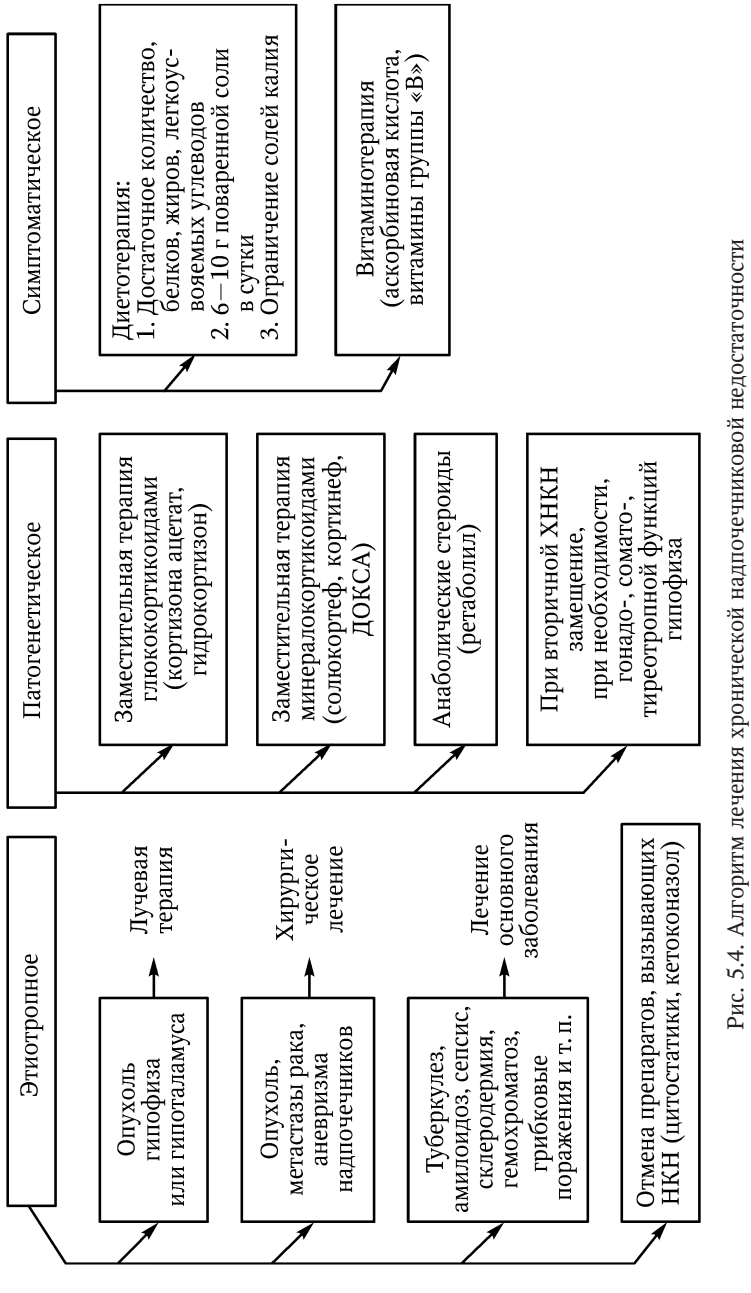


Рис. 5.4. Алгоритм лечения хронической надпочечниковой недостаточности

Определенное значение в лечении надпочечниковой недостаточности принадлежит диетическим мероприятиям. Питание больных должно быть высококалорийным, богатым витаминами и белками. Пища должна содержать большое количество поваренной соли (6—10 г), углеводов и кальция при ограниченном потреблении калия. Следует избегать потенциально токсических пищевых продуктов, таких как грибы, консервы и т. д.

С современных позиций медицинские мероприятия по коррекции хронического гипокортицизма могут быть представлены в виде алгоритма, включающего этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. В случае возникновения вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной опухолями гипофиза и гипоталамуса, рекомендуется проведение оперативного лечения, курсов лучевой терапии или комбинации этих способов.

Развитие явлений гипокортицизма на фоне приема препаратов, вызывающих блокаду стероидогенеза в надпочечниках (аминоглютетимида, форместана, летрозола, фадрозола, кетоконазола), диктует необходимость их отмены либо существенного снижения дозы.

При наличии очагов туберкулезного поражения лечение хронической адреналовой недостаточности следует проводить совместно с фтизиатром. В основе терапевтических мероприятий в этом случае лежит назначение курсов противотуберкулезных препаратов. При этом первый курс этиологического лечения целесообразно проводить в стационарных условиях. Важно помимо назначения противотуберкулезной химиотерапии обеспечить пациента необходимыми дозами кортикостероидных препаратов, потребность в которых может оказаться существенно ниже на фоне проводимого противотуберкулезного лечения.

Имеются сообщения, что в случае аутоиммунной природы хронического гипокортицизма показано использование иммуномодуляторов, в частности таких препаратов, как тимозин и левамизол, с целью восполнения дефицита Т-супрессоров. Однако в настоящее время это направление терапии ХНКН не нашло широкого применения.

Патогенетическая терапия хронического гипокортицизма преследует цель восстановления гуморальных и тканевых дефектов, обусловленных дефицитом гормонов коры надпочечников. Заместительная терапия осуществляется препаратами глюкокортикоидного (кортизона ацетат, гидрокортизон) и минералокортикоидного (ДОКСА, солюкортеф, кортинефф) ряда и при этом должна учитывать ряд факторов: 1) суточная потребность в вводимых кортикостероидах зависит не только от тяжести ХНКН и степени компенсации, но и условий жизни данного больного; 2) восполнение гормонодефицита требует, с одной стороны, добиться адекватной компенсации нарушенных функций, а с другой — избежать нежелательных явлений, связанных с передозировокой препаратов; 3) поддерживающая доза кортикостероидов, как правило, существенно ниже той, что применяется для коррекции гипокортицизма в начале лечения; 4) доза заместительной терапии должна быть существенно (в 2—3 раза) увеличена по отношению к поддерживающей в период развития у больного интеркуррентных заболеваний, тяжелых физических нагрузок, стрессов и т. д.

Препаратом выбора для длительной заместительной терапии следует считать гидрокортизон, а также кортизон, обладающий как глюко-, так и минералокортикоидной активностью. В случае его отсутствия возможно применение глюкокортикоидных препаратов, таких как преднизолон, дексаметазон, триамсинолон. В этом случае лечение должно быть усилено минералокортикоидами и диетой с повышенным содержанием соли. К сожалению, назначение преднизолона и его синтетических аналогов не позволяет устранить водно-электролитные рас-

стройства и гемодинамические нарушения у больных ХНКН, а в ряде случаев способствует возникновению кушингоидных проявлений.

Количество препарата, вводимого с целью восполнения гормонодефицита, зависит прежде всего от тяжести хронического гипокортицизма, а также от степени компенсации и условий жизни больного. Если препарат принимается в один прием, то он вводится утром, после приема пищи. В тех случаях, когда для компенсации нарушенных функций требуется многократный прием препарата, необходимо учитывать суточный ритм секреции глюкокортикоидов в организме. Желательно $^2/_3$ дозы препарата принимать в первой половине дня, а $^1/_3$ — во второй.

При легкой форме заболевания добиться компенсации нарушенных функций часто можно без назначения заместительной терапии, ограничившись диетическими мероприятиями. И только в период выраженных физических, психоэмоциональных и стрессорных нагрузок показано применение кортизон-ацетата в дозе 12,5—25 мг (0,5—1 табл.) в сутки.

В случаях средней тяжести ХНКН больные нуждаются в постоянной заместительной терапии. Средняя доза кортикостероидов обычно составляет 37,5—62,5 мг (1,5—2,5 табл.) кортизона в 2—3 приема. Если на фоне заместительной терапии сохраняется стойкая гипотония и имеют место частые коллаптоидные состояния, то целесообразно усиление терапии минералокортикоидами.

Для тяжелой степени тяжести ХНКН характерно периодическое развитие аддисонических кризов. Больные, как правило, нуждаются в комбинированной терапии, которая включает помимо кортизона прием одного из следующих препаратов: кортинеф, флудрокортизон-ацетат, флоринеф, дезоксикортикостерон- ацетат (ДОКСА). Суточная потребность в ДОКСА составляет в среднем 5—10 мг (1—2 табл.).

При выраженной декомпенсации необходим перевод пациентов на парентеральное введение медикаментов. Рекомендуется использовать внутримышечное введение гидрокортизона — сукцината или сополькорта в дозе 75—100 мг в сут. Инъекции сополькорта желательно сочетать с внутримышечным введением 1—2 мл 0,5 % раствора ДОКСА. После достижения компенсации число инъекций и дозу постепенно снижают с последующим переводом больных на постоянную заместительную терапию пероральными препаратами.

В связи с тем что терапия глюко- и минералокортикоидами не устраняет дефицита в анаболических стероидах, больным с хроническим гипокортицизмом показано назначение анаболических гормонов (неробола, ретаболила) в общетерапевтических дозах. Усилению терапии ХНКН способствует широкое использование витаминотерапии, в основном аскорбиновой кислоты.

В последнее время в комплексном лечении гипокортицизма все чаще применяется методика имплантации аллокультуры надпочечниковых клеток. Имплантация органных культур клеток надпочечников позволяет значительно улучшить качество жизни и психологическое состояние больных, стабилизировать показатели артериального давления, существенно снизить дозу заместительной терапии, а в ряде случаев добиться полной ее отмены. При этом длительность эффекта от имплантации составляет в среднем от 9 до 10 мес. Учитывая, что пересаженные органные культуры клеток надпочечниковых желез обладают не только глюкокортикоидной, но и минералокортикоидной активностью, данный метод лечения, по-видимому, должен стать неотъемлемой частью комплексного лечения как больных с идиопатической ХНКН, так и пациентов с явлениями

надпочечниковой недостаточности после оперативного устранения гиперфункции надпочечников.

При вторичной надпочечниковой недостаточности лечение, в случае необходимости, должно быть направлено на замещение гонадотропной, соматотропной и тиреотропной функций гипофиза.

Большое значение в лечении пациентов с ХНКН должно уделяться мероприятиям, направленным на профилактику аддисонических кризов. К таковым, в частности, следует отнести существенное (в 2—3 раза) увеличение дозы заместительной терапии при возникновении инфекционных заболеваний, стрессе, травме, а также грамотная подготовка больных ХНКН к предстоящим оперативным вмешательствам. Последняя помимо обычной заместительной терапии должна включать внутримышечное введение от 25 до 150 мг гидрокортизона перед операцией. Кроме того, во время операции и сразу после нее необходимо внутривенно капельно ввести 250—500 мг гидрокортизона. Далее осуществляется плавный переход на внутримышечные инъекции, затем на пероральную заместительную терапию кортикостероидами с постепенным снижением дозы до поддерживающей.

Исходы, прогноз. В случае ранней диагностики и своевременно начатой адекватной заместительной терапии прогноз, как правило, благоприятный. При туберкулезной этиологии течение заболевания во многом определяется активностью процесса, обширностью поражения органов и систем (легкие, почки), а также чувствительностью пациента к специфической антибактериальной терапии. Больным, страдающим надпочечниковой недостаточностью, противопоказана работа, связанная с тяжелыми и средними физическими нагрузками, значительным нервно-психическим перенапряжением, и в условиях, требующих быстрого переключения внимания (диспетчер, водитель). Пациенты с ХНКН должны находиться под строгим динамическим наблюдением у эндокринолога и быть информированы о необходимости увеличения дозы заместительной гормональной терапии в случае возникновения инфекционного заболевания, хирургических (даже небольших по своему объему) вмешательств, стрессорных воздействий, а также ситуаций, связанных с физическим и умственным перенапряжением.

Профилактика. Профилактические мероприятия сводятся к активному раннему выявлению туберкулеза и его адекватному лечению, своевременной диагностике аутоиммунных заболеваний и ХНКН. В тех ситуациях, когда хронический гипокортицизм уже имеет место, основные усилия необходимо сосредоточить на рациональном трудоустройстве больных и профилактике декомпенсации, которая включает строгое соблюдение терапевтических рекомендаций, необходимость проведения специальной терапии беременным, а также накануне планируемых оперативных вмешательств. Кроме того, больной и его семья должны быть ознакомлены с симптомами начинающегося надпочечникового криза и проводимыми в таких случаях мероприятиями первой медицинской помощи.

5.2.2. Вторичный и третичный гипокортицизм

Определение. Вторичная недостаточность коры надпочечников — заболевание, в основе которого лежит выпадение функции коры надпочечников в результате недостаточной секреции кортикотропина гипофизом. Третичная надпочечниковая недостаточность возникает вследствие первичного поражения гипоталамуса и снижения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона.

В обоих случаях гормональные нарушения приводят к развитию двусторонней атрофии коры надпочечников. В широкой клинической практике третичный гипокортицизм выделяется довольно редко, что связано с недоступностью определения уровня кортикотропин-рилизинг-гормона для большинства лечебных учреждений. Поэтому в этиологической классификации ХНКН вторичную и третичную недостаточность объединяют понятием гипокортицизм центрального (гипоталамо-гипофизарного) генеза.

Распространенность. Частота развития вторичной надпочечниковой недостаточности неизвестна. Распространенность заболевания в большей степени определяется и является следствием длительной терапии глюкокортикоидами, которая приводит к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Этиология и патогенез. Среди причин вторичного гипокортицизма следует выделить опухоли гипофиза, сосудистые заболевания (аневризмы сонной артерии, кровоизлияния в гипофиз и аденому гипофиза). Причиной вторичной надпочечниковой недостаточности могут быть гранулематозные процессы в области гипофиза и гипоталамуса. Следует иметь в виду и деструктивно-травматические причины, такие как удаление опухоли гипофиза или облучение гипофиза. Особо необходимо отметить ятрогенную природу гипокортицизма, когда недостаточность кортикотропина возникает в результате хронического использования различных глюкокортикоидов с лечебной целью, поскольку установлена прямая корреляционная зависимость между степенью атрофических изменений коры надпочечников и длительностью существующего дефицита кортикотропина. Изолированный дефицит кортикотропина как причина вторичного гипокортицизма встречается достаточно редко.

Вторичная надпочечниковая недостаточность часто сопровождается нарушением секреции гонадотропного, соматотропного и тиреотропного гормонов, что отражается на клинических проявлениях заболевания.

В отличие от первичного гипокортицизма развитие клинической картины вторичной надпочечниковой недостаточности возникает на фоне отсутствия гиперсекреции кортикотропина, других дериватов проопиомеланокортина гипофизом и сохранения автономности клубочковой зоны.

Клиника. Клинические проявления вторичной недостаточности коры надпочечников не отличаются от таковых при первичном гипокортицизме. Вместе с тем для вторичного гипокортицизма характерно отсутствие гиперпигментации, менее характерны дегидратация и гастроинтестинальные расстройства, что обусловлено отсутствием выраженного дефицита минералокортикоидов. При вторичном гипокортицизме чаще встречаются гипогликемические состояния и другие симптомы, отражающие недостаточность секреции тропных гормонов гипофиза. При этом наиболее часто отмечаются симптомы вторичного гипогонадизма, гипотиреоза и несахарного диабета.

Диагностика вторичного гипокортицизма базируется на характерной клинической картине надпочечниковой недостаточности, за исключением меланодермии, на наличии дефицита других (помимо АКТГ) тропных гормонов гипофиза, соответствующих лабораторных данных (снижение содержания кортизола и кортикотропина в крови и экскреции уринарных 17-ОКС и свободного кортизола) и результатах топической диагностики (КТ и ЯМРТ гипофиза), а также результатах функциональных тестов.

Наиболее информативными тестами в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности являются проба с инсулином, лизин-вазопрессином и метирапоном. Методика проведения и оценки проб описана выше. Кроме того, подтвердить вторичный генез надпочечниковой недостаточности позволяет стимуляционная проба с синактеном.

Таблица с дифференциально-диагностическими признаками первичного и вторичного гипокортицизма представлена выше, в разделе 5.2.1.

Лечение. Для лечения вторичного и третичного гипокортицизма используются подходы, аналогичные таковым при первичной надпочечниковой недостаточности. В отличие от первичного гипокортицизма при центральных формах обычно не требуется проведение заместительной терапии препаратами минералокортикоидного ряда. Основу терапии составляют глюкокортикоиды. Особенностью заместительной терапии при центральных формах гипокортицизма в большинстве случаев является необходимость восполнения дефицита секреции других тропных гормонов гипофиза.

5.2.3. Острая недостаточность коры надпочечников

Определение. Острая недостаточность коры надпочечников — неотложное состояние, развивающееся в результате внезапного резкого снижения или полного выпадения функции коры надпочечников.

Этиология. Острая недостаточность коры надпочечников может быть осложнением первичной или вторичной хронической недостаточности. В этих случаях причиной развития острой недостаточности коры надпочечников (ОНКН) могут быть неадекватная заместительная терапия гипокортицизма, неадекватное снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов, различные стрессовые ситуации (травма, операция), острые инфекционные заболевания или обострение хронически протекающих (туберкулез) инфекций.

Собственно первичная острая недостаточность коры надпочечников может быть либо следствием двустороннего кровоизлияния в надпочечники, либо результатом хирургического вмешательства по поводу заболеваний надпочечников (адреналэктомии). В первом случае первопричиной могут служить внутриутробные кровоизлияния в надпочечники во время тяжелых родов, кровоизлияния в надпочечники при менингококковой (синдром Уотерхауса — Фридериксена) или иной (стрептококковой, пневмококковой) септической инфекции, острый тромбоз сосудов надпочечников. Кроме того, кровоизлияние в надпочечники нередко встречается в виде осложнения при тяжелом течении геморрагических васкулитов, узелкового периартериита и системной красной волчанки.

Среди причин, которые могут приводить к развитию синдрома острого гипокортицизма, следует отметить возможность усугубления относительной надпочечниковой недостаточности у больных с тяжелыми травмами забрюшинных органов, злокачественными опухолями, обширными ожогами, тяжелыми нагноительными заболеваниями, туберкулезом легких, язвенной болезнью, массивной кровопотерей, а также с множественными переломами.

Тотальная адреналэктомия, выполненная по поводу гормонально-активных аденом надпочечников, может вызывать ОНКН. Кроме того, в случаях удаления рака коры одного из надпочечников или темноклеточной аденомы часто возникает гипоплазия второго надпочечника и, как следствие, развитие синдрома острого гипокортицизма.

В ряде случаев причиной ОНКН может быть врожденная верилизирующая недостаточность коры надпочечников с синдромом потери соли (синдром Дебре — Фибигера) и синдром Шепарда (врожденная надпочечниковая ареактивность).

Патогенез. Механизм развития острой надпочечниковой недостаточности может быть различным, однако в основе любой формы острого гипокортицизма лежит несоответствие между функциональным состоянием коры надпочечников и возможностью кортикостероидов адаптивно реагировать на различные стрессорные факторы.

У пациентов с ХНКН развитие острой недостаточности коры надпочечников, как правило, связано с декомпенсацией основного заболевания на фоне различных причин (стресса, инфекции, травмы и т. д.).

В основе патогенеза ОНКН, возникшей в результате отмены глюкокортикоидов у больных, длительно получающих кортикостероиды по поводу основного заболевания, лежит отсутствие соответствующей адекватной секреции кортикотропина в ответ на экзогенный стресс в связи с подавлением образования АКТГ в результате длительного медикаментозного воздействия. В процессе длительной терапии глюкокортикоидами тормозятся синтез и секреция кортикотропина, что способствует гипотрофии и снижению функциональных резервов надпочечников. В этих условиях отмена препарата на фоне любого, даже незначительного стрессорного воздействия (например, экстракции зуба) может привести к формированию синдрома острого гипокортицизма.

Развитие двусторонних кровоизлияний в надпочечники связано с синдромом острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Формирование синдрома Уотерхауса — Фридериксена, возникающего на фоне тяжелой менингококковой инфекции, обусловлено септическим процессом, приводящим к перенапряжению и последующему истощение адаптационных механизмов в системе гипофиз—кора надпочечников. При этом достаточно быстро происходит деструкция коры надпочечников в результате либо кровоизлияния в надпочечники, либо острой ишемии. Аналогичный механизм лежит в основе развития острой недостаточности коры надпочечников у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии.

Относительно патогенеза острой надпочечниковой недостаточности у больных с системными заболеваниями соединительной ткани существует точка зрения, согласно которой развитие кровоизлияний в надпочечники преимущественно связано с тромбозом центральной надпочечниковой вены.

Хирургические вмешательства на надпочечниках сами по себе могут приводить к развитию ОНКН, однако чаще в основе острого гипокортицизма у прооперированных больных лежит неадекватная заместительная терапия, либо назначение препаратов, ускоряющих распад кортикостероидов в печени (барбитураты), либо недооценка при проведении заместительной терапии таких факторов, как повышенная физическая нагрузка и присоединение интеркуррентных инфекций.

В основе ОНКН у новорожденных могут лежать дефекты ферментов стероидогенеза (недостаточность 20,22-десмолазы), изменение чувствительности надпочечниковых структур к кортикотропину.

Дефицит глюкокортикоидов у больных ОНКН сопровождается наклонностью к гипогликемии и повышением чувствительности к инсулину. В отличие от хронического гипокортицизма не наблюдается выраженных нарушений со стороны жирового и белкового обмена, которые, как правило, не успевают развить-

ся на фоне стремительно прогрессирующего гипокортицизма. В основе наблюдаемых сердечно-сосудистых расстройств (выраженная артериальная гипотензия, тахикардия, нитевидный пульс, коллапс) лежит дефицит минералокортикоидной функции с развитием гиповолемии на фоне снижения уровня натрия, хлора, гиперкалиемии и падения осмотического давления плазмы. Нарушения водно-электролитного баланса приводят к развитию таких симптомов, как боли в животе спастического характера, тошнота, рвота, метеоризм и диарея.

Клиника. Выраженность отдельных симптомов у больных острой недостаточностью коры надпочечников может варьировать, в связи с чем клинически адреналовый криз может протекать в различных формах.

Синдром острого гипокортицизма может быть следствием декомпенсации ХНКН. В этой ситуации развернутой клинике аддисонического криза предшествует характерная симптоматика хронического гипокортицизма. Определенным подспорьем в диагностике может быть анамнез с характерным для хронического гипокортицизма постепенным, медленным развитием симптомов. На фоне декомпенсации больные отмечают снижение аппетита, появляется тошнота, усиливается общая и мышечная слабость. В ряде случаев пациенты отмечают усиление пигментации кожных покровов. При объективном обследовании выявляются умеренная тахикардия и наклонность к гипотонии. В дальнейшем наблюдается прогрессирование слабости, депрессии, тошнота сменяется рвотой, появляются признаки дегидратации. При отсутствии своевременно начатого лечения наблюдается прогрессирующее снижение артериального давления (вплоть до коллапса), олигурия сменяется анурией и развивается коматозное состояние.

Иначе проявляет себя другая форма острой надпочечниковой недостаточности, в основе патогенеза которой лежит кровоизлияние в надпочечники различного генеза, травма или сепсис. Для этой формы характерно внезапное и быстрое начало, причем имеется прямая зпвисимость между степенью разрушения коры надпочечников и скоростью прогрессирования клинических симптомов гипокортицизма. Отсутствие продромальных симптомов, анамнестических сведений и быстрота развертывания клинической картины создают сложности в диагностике данной формы острого гипокортицизма.

Клинические проявления адреналового криза укладываются в четыре основных синдрома: коллаптоидный, астено-адинамический, желудочно-кишечный и водно-электролитный.

Кардинальным клиническим проявлением коллаптоидного синдрома и соответственно симптомом острого гипокортицизма является падение артериального давления вплоть до коллапса или кардиоваскулярного шока. Среди других проявлений коллаптоидного синдрома следует выделить одышку, тахикардию, акроцианоз, профузный пот, похолодание конечностей. Астеноадинамический синдром включает быструю утомляемость, выраженную общую слабость, гиподинамию, резчайшую мышечную слабость. Расстройства психики существенно варьируют от заторможенности и оглушенности до галлюцинаций и делирия. В рамках желудочно-кишечного синдрома наиболее характерными являются снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе различной локализации, иногда с проявлениями, напоминающими симптомы раздражения брюшины, метеоризм, уменьшение перистальтических шумов. В ряде случаев могут отмечаться явления геморрагического гастроэнтерита, кровавая рвота.

Диагностика. Наличие анамнестических сведений (ХНКН, врожденной дисфункции коры надпочечников, опухолей надпочечников, операций на надпочечниках и гипофизе) и типичных клинических проявлений декомпенсации хронического гипокортицизма, сопровождающихся соответствующими результатами лабораторных исследований (см. с. 295), позволяет с высокой долей вероятности установить правильный диагноз.

При молниеносной форме острого гипокортицизма значительные трудности диагностики обусловлены отсутствием анамнестических данных и острым дефицитом времени, необходимого для проведения лабораторных и инструментальных методов исследований. Ключевая роль в диагностике в этом случае принадлежит правильной трактовке клинических проявлений острого гипокортицизма. Подтвердить диагноз помогает ретроспективная оценка результатов лабораторных исследований. Для острого гипокортицизма характерен низкий уровень кортизола. Уровень кортикотропина может быть различным и зависит от генеза гипокортицизма (первичный, вторичный). Косвенно в пользу ОНКН может указывать наличие у больного гипогликемии, гиперкалиемии, гипонатриемии, лимфоцитоза и эозинофилии, высокого гематокрита, повышенных креатинина и мочевины в сыворотке крови и метаболического ацидоза. Определенным подспорьем в установлении диагноза могут служить признаки гиперкалиемии на ЭКГ (увеличенный по амплитуде и заостренный зубец *T*, замедление внутрижелудочковой и AV-проводимости).

Лечение. В случае развития острой надпочечниковой недостаточности необходимо придерживаться следующей тактики. Больному показана срочная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. При возникновении коллапса реанимационные мероприятия следует проводить на месте. Основные направления терапии острой недостаточности коры надпочечников включают: 1) заместительную терапию глюкокортикоидами; 2) борьбу с электролитными нарушениями; 3) мероприятия, направленные на борьбу с гиповолемией и устранение гипогликемии; 4) антибиотикотерапию; 5) симптоматическую терапию.

При проведении заместительной терапии кортикостероидами целесообразно использовать водорастворимые препараты гидрокортизона. Минимальная доза гидрокортизона гемисукцината должна составлять 100 мг внутривенно струйно. В последующем необходимо осуществлять постоянную внутривенно-капельную инфузию водорастворимого гидрокортизона с изотоническим раствором хлорида натрия, чередуя введение последнего с 5 % раствором глюкозы для профилактики гипогликемий. Через два часа струйное введение препарата целесообразно повторить. Параллельно вводится внутримышечно суспензия гидрокортизона каждые 4—6 ч в дозе 50—75 мг. Указанная схема заместительной кортикостероидной терапии весьма условна и позволяет лишь ориентировочно судить о дозе кортикостероидов, необходимой для купирования криза.

Наиболее оптимальным ориентиром, позволяющим оценить эффективность лечения и корригировать дозу и скорость введения кортикостероидов, следует считать величину артериального давления. В ряде случаев на выведение пациента из аддисонического криза за сутки может уйти до 1000 мг гидрокортизона. После стабилизации состояния больного постепенно снижается доза глюкокортикоидов, в среднем суммарная доза глюкокортикоидов снижается за сутки на 1/4 от дозы предыдущего дня. В последующем (ориентировочно на 3—4-й день от начала терапии) пациент переводится на четыре внутримышечные инъекции

гидрокортизона в сутки в дозе 50 мг. Примерно с 6-го дня при условии стабилизации состояния больного, и в первую очередь нормализации показателей АД, возможен переход на пероральную терапию. Снижение дозы кортизона осуществляется по общим правилам до поддерживающей дозы, индивидуально подобранной для каждого конкретного больного.

Другими, не менее важными направлениями терапии острой недостаточности коры надпочечников являются коррекция водно-электролитных нарушений, гиповолемии и профилактика гипогликемических состояний. Объем жидкости, вводимой внутривенно, в первые сутки должен составлять 3—4 л, причем за первые полтора часа следует ввести около 1 л. Как правило, на следующий день необходимое больному количество жидкости может вводиться внутрь. Ряд специалистов рекомендуют добавлять в физиологический раствор 30—50 мл 5 % раствора аскорбиновой кислоты. Процентное соотношение между вводимой глюкозой, физиологическим раствором, гидрокортизоном, альбумином и протеином определяется тяжестью состояния больного и динамикой основных клинико-лабораторных показателей на фоне проводимой терапии.

Учитывая, что причиной, приведшей к развитию острой надпочечниковой недостаточности у больного с ХНКН, часто может служить острая инфекция, показано назначение антибиотиков. При проведении симптоматической терапии основное внимание следует уделять коррекции сердечно-сосудистых расстройств.

Прогноз и профилактика. Летальность в случае развития развернутой картины адреналового криза составляет от 20 до 50 %, поэтому особое значение должно придаваться мероприятиям, направленным на предупреждение подобных состояний. Основные профилактические мероприятия должны быть направлены на своевременное выявление скрытой недостаточности коры надпочечников, адекватную заместительную кортикостероидную терапию и предупреждение синдрома отмены глюкокортикоидов.

5.3. СИНДРОМ ИЦЕНКО — КУШИНГА

Среди заболеваний эндокринной системы по тяжести клинического и трудового прогноза болезнь и синдром Иценко — Кушинга занимают особое место. Продолжительность жизни больных без назначения адекватного патогенетического лечения не превышает 10 лет, причем 50 % из них погибают в первые 5 лет. Даже при условии стойкой ремиссии заболевания показатели смертности в этой группе больных в 4 раза выше, чем в общей популяции соответствующего пола и возраста. Честь впервые описать клиническую картину гиперкортицизма по праву принадлежит отечественному невропатологу Николаю Михайловичу Иценко, который в 1925 г. опубликовал сообщение в журнале о заболевании, протекающем с повышением артериального давления, перераспределением жировой клетчатки, наличием стрий на передней брюшной стенке и в области бедер, багрово-цианотичными чертами лица и нарушением менструального цикла. Лишь значительно позже, в 1932 г., американский нейрохирург Гарвей Вильям Кушинг описал клиническую картину заболевания, связанного с базофильной аденомой.

Определение. В зарубежной литературе для определения гиперкортицизма чаще используется единый термин — синдром Иценко — Кушинга с последующим уточнением его формы.

Синдромом Иценко — Кушинга (СИК) называют эндогенный гиперкортизолизм, развивающийся вследствие первичного поражения коры надпочечника (опухоль) или опухоли АПУД-системы.

Под болезнью Иценко — Кушинга (гипофиззависимая форма СИК) понимают тяжелое нейроэндокринное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение регуляторных механизмов, контролирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, с последующим вовлечением надпочечников и формированием синдрома тотального гиперкортицизма.

Распространенность. Синдром гиперкортицизма в общей популяции составляет 0,1 % населения и обусловливает развитие около 1 % всех случаев артериальной гипертензии (Каплан Н., 1996). Однако, по мнению ряда авторов (Sinclair A. M. [et al.], 1987), эндогенный гиперкортицизм выявляется только у 0,1 % больных, страдающих артериальной гипертензией. По данным патолого-анатомических вскрытий, частота выявления болезни и синдрома Иценко — Кушинга составляет от 0,05 % (Schoffling K. [et al.], 1986) до 0,13 % (Савушкина А. С., 1988). Заболевание у взрослых встречается в 5 раз чаще, чем у детей, и развивается, как правило, в возрасте от 20 до 40 лет (Дедов И. И., 1995), однако описаны случаи заболевания у детей до 1 года и у лиц старше 70 лет, причем женщины болеют в 5 раз чаще мужчин (Левина Л. И., 1989; Старкова Н. Т., 1991). По данным И. И. Дедова [и др.] (2000), частота болезни Иценко — Кушинга составляет 2 новых случая в год на 1 млн населения. При этом на каждые 5 случаев БИК приходится 1 случай кортикостеромы. Синдром эктопированного АКТГ встречается в более позднем возрасте и составляет 15 % от общего числа больных эндогенным гиперкортицизмом.

Этиология. Вопросы этиологии СИК до сих пор не решены окончательно. В настоящее время большинство авторов склонны выделять четыре основные причины развития СИК: гиперплазию надпочечников, узелковую гиперплазию надпочечников, новообразования надпочечников и экзогенные, ятрогенные причины. Наиболее вероятной причиной возникновения опухоли коры надпочечников в настоящее время считаются генетические дефекты. Запуск внутриклеточных каскадов стероидогенеза и гиперактивности коркового вещества надпочечников примерно в трети случаев связан с активацией аномальных рецепторов, выявляемых в кортикостеромах. Двухсторонняя микроузелковая пигментная гиперплазия надпочечников характерна для молодого возраста, обусловлена активирующей мутацией gsp-онкогена с непрерывным образованием циклического АМФ и последующей активацией стероидогенеза, а в ряде случаев (в качестве составной части синдрома Карни) может быть ассоциирована с миксомами, акромегалией, опухолями щитовидной железы и яичек. Макроузелковая гиперплазия характерна для взрослых и возникает в результате появления и активации в сетчатой и пучковой зонах аномальных (патологических), не свойственных коре надпочечников рецепторов. Этиология гипофиззависимой формы СИК не установлена. В ряде случаев к возникновению болезни приводят воспалительные заболевания головного мозга с вовлечением в процесс гипоталамуса и гипофиза, черепно-мозговые травмы, психический стресс, беременность, климакс, вследствие которых происходит нарушение контроля секреции кортикотропина. Описаны семейные формы гиперкортицизма. Передозировка препаратов кортизола или их синтетических аналогов также приводит к развитию «кушингоидных» проявлений. Ятрогенный гиперкортицизм не следует рассматривать как само-

стоятельное заболевание ввиду того, что после отмены этих препаратов «кушингоидные» проявления устраняются.

Гипофиззависимая форма синдрома Иценко — Кушинга обнаруживается у 60—75 % больных эндогенным гиперкортицизмом; кортикостеромы и рак коры надпочечника — у 20—25 %; эктопический АКТГ-синдром — у 10—18 % пациентов (Калашников С. А., 1988). АКТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза приводит к развитию гипофиззависимой формы синдрома Иценко — Кушинга в 70 % случаев, макроаденома — в 4—10 %, а у 20—26 % больных не удается выявить каких-либо морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области.

По некоторым данным, на долю микроаденом приходится до 90 % (Дедов И. И. [и др.], 2000). Примерно $^{2}/_{3}$ опухолей, вызывающих развитие гиперкортицизма, доброкачественные, а $^{1}/_{3}$ — злокачественные (Савушкина А. С., 1988). Среди доброкачественных опухолей (кортикостером) выделяют светлоклеточные аденомы мономорфного строения, темноклеточные и смешанные (темно-светлоклеточные) аденомы полиморфного строения. Темноклеточные и смешанные кортикостеромы в полной мере являются источником гиперкортицизма и приводят к угнетению функциональной активности неопухолевой надпочечниковой ткани, тогда как светлоклеточные аденомы обычно развиваются на фоне гиперплазированной ткани коры надпочечников и их удаление не приводит к ликвидации гиперкортизолизма. Следует отметить, что светлоклеточные, темноклеточные и смешанные кортикостеромы выявляются примерно с одинаковой частотой.

Среди злокачественных опухолей коры надпочечников, вызывающих синдром Иценко — Кушинга, принято выделять опухоли с различимой дифференцировкой (малигнизированные аденомы или аденомы с морфологическими признаками злокачественного роста) и опухоли анапластического, низкодифференцированного строения.

Несколько обособленно находятся формы заболевания, связанные с опухолями внегипофизарной локализации, продуцирующие кортикотропин или АКТГ-подобные по действию вещества. Эктопический АКТГ-синдром вызывается как злокачественными, так и доброкачественными опухолями, клетки которых происходят из АПУД-системы и обладают способностью синтезировать и секретировать в кровь большие количества кортикотропина.

В литературе встречаются сообщения об особой форме гиперкортицизма (Van Berkhout T. F. [et al.], 1986), характеризующейся низким уровнем кортикотропина, неподавляемостью гиперсекреции кортизола высокими дозами дексаметазона и наличием узелковой гиперплазии надпочечников. Предполагается, что развитие этой формы заболевания обусловлено наличием в крови больных особого класса иммуноглобулинов, обладающих свойством стимулировать рост и функциональную активность пучковой зоны коры надпочечников. Избыточная продукция кортикостероидов опухолью, возможно, является следствием активации аномальных (эктопических) рецепторов, нередко обнаруживаемых в ткани кортикостером.

Крайне редко встречается описание эктопического АКТГ-синдрома, вызываемого опухолями, не имеющими отношения к АПУД-системе, в частности карциномой почки (Watanobe H. [et al.], 1988).

Патогенез. В основе патогенеза сидрома Иценко — Кушинга лежит нерегулируемая, избыточная секреция кортизола, обусловленная сформировавшейся авто-

номной доброкачественной (злокачественной) опухолью коры надпочечника (аденома, рак) или генетически обусловленной автономной (АКТГ-независимая) двусторонней узловой (мелкоузелковой) гиперплазией тканей коры надпочечников.

Избыточная продукция кортикостероидов опухолью, возможно, является следствием активации аномальных (эктопических) рецепторов, нередко обнаруживаемых в ткани кортикостером.

Причина гипофиззависимой формы СИК не установлена. Патогенетической основой гипофизарной формы СИК считается нерегулируемая избыточная секреция кортикотропина аденогипофизом, являющаяся следствием нарушения механизма обратной связи в функциональной системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников с формированием АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза и гиперплазией коры обоих надпочечников. Результатом подобных нарушений является повышенная скорость продукции и суммарная суточная экскреция практически всех фракций кортикостероидов с развитием симптомов гиперкортицизма. Имеется точка зрения, свидетельствующая о гипоталамической природе болезни Иценко — Кушинга. Приверженцы этой теории опираются на тот факт, что помимо нарушенной секреции кортикотропина при этом заболевании нарушается секреция и других гормонов (например, соматотропина). Истина, по-видимому, лежит посередине, поскольку доказана как зависимость активности гипофиза от гипоталамуса и высших отделов нервной системы, так и наличие гипофизарного и гипоталамического уровней обратной связи в регуляции секреции кортикотропина глюкокортикоидами.

В основе патогенеза эктопированного АКТГ-синдрома лежит нерегулируемая избыточная секреция кортикотропина негипофизарными злокачественными опухолями (овсяноклеточный рак легкого, карциноид бронха, опухоли поджелудочной железы).

Наиболее грозную опасность представляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые становятся причиной смерти 85 % больных (Rosse E. J. [et al.], 1985) эндогенным гиперкортицизмом. Механизм сердечно-сосудистых расстройств у больных СИК многогранен. С одной стороны, сердце подвергается прямому токсическому воздействию высоких концентраций кортикостероидов, а с другой — влиянию артериальной гипертензии, обменных нарушений и атеросклеротического процесса, обусловленных гиперкортицизмом.

Поражение сердца при эндогенном гиперкортицизме приводит к развитию миокардиодистрофии, в основе которой лежит нарушение обмена веществ, возникающее вследствие гипокалиемии, гипернатриемии и преобладание процессов распада белка над его синтезом. Дистрофия миокарда при эктопическом АКТГ-синдроме протекает с более выраженной клинической картиной, поскольку возникает не только вследствие избытка кортикостероидов, но и раковой интоксикации. Избыток глюкокортикоидов способствует возникновению выраженных электролитных нарушений, в частности развиваются гипокалиемия и гипернатриемия, что влечет за собой снижение калия и накопление натрия в миокардиальной клетке. Кроме того, гиперкортицизм способствует внутриклеточному накоплению кальция и усиливает действие катехоламинов, которые, в свою очередь, ведут к накоплению кальция в миокардиальной клетке и развитию тяжелой контрактурной миокардиодистрофии. В патогенезе миокардиодистрофии имеют значение нарушения белкового обмена, развивающиеся вследствие способности глюкокортикоидов стимулировать процессы катаболизма. Изменения белкового метаболизма приводят к нарушению обновления структур миокардиальной клетки и более быстрому их изнашиванию.

Имеются сообщения о развитии у больных кортикостеромой выраженной асимметричной гипертрофии миокарда левого желудочка (Sugihara N. [et al.], 1992), сопровождающейся значительными нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка. Кроме того, миокард при болезни и синдроме Иценко — Кушинга может поражаться вторично вследствие развития атеросклероза коронарных артерий. Частота и степень выраженности атеросклероза у пациентов с гиперкортицизмом зависит от таких факторов, как артериальная гипертензия, атерогенная гиперлипидемия, нарушений липидного обмена и секреции инсулина. Однако вопрос о том, способствует ли гиперпродукция кортикостероидов развитию атеросклероза, нельзя считать решенным. Существует точка зрения, свидетельствующая о редком развитии и слабой выраженности атеросклероза у больных гиперкортизолизмом, так как избыток кортикостероидов вызывает торможение действия атерогенных факторов. Вместе с тем, по мнению М. С. Кушаковского (1983), хотя сам по себе кортизол задерживает проникновение в стенки сосудов атерогенных липидов, развитие атеросклероза у данной категории больных зависит в большей мере от высоты и степени устойчивости артериального давления.

Влияние артериальной гипертонии, наблюдаемой у 75—90 % больных СИК (Gomez-Sanchez C. E., 1986; Saruta T. [et al.], 1986; Shoffling K. [et al.], 1986), на поражение миокарда сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Однако при различных формах гиперкортицизма артериальное давление повышается с неодинаковой частотой. Так, болезнь Иценко — Кушинга приводит к развитию гипертензии у 88 % больных, кортикостерома — у 83, эктопический АКТГ-синдром — у 55 %, а при наличии карциномы повышение артериального давления отмечается у всех пациентов (Gomez-Sanchez C. E., 1986).

Важным представляется тот факт, что при эндогенном гиперкортицизме артериальная гипертензия развивается значительно чаще, чем при экзогенном. Это свидетельствует о том, что помимо избытка кортизола в патогенезе гипертензии при болезни и синдроме Иценко — Кушинга участвуют и другие факторы. Гемодинамической основой повышения АД у больных синдромом Иценко — Кушинга является повышение удельного периферического сопротивления в сочетании с гипокинетическим типом циркуляции. Длительная гиперпродукция кортизола ведет к увеличению содержания ренина, участвующего в образовании ангиотензина I и вызывающего повышение АД.

Определенную роль в патогенезе гипертензии у больных СИК играет потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и таких биогенных аминов, как серотонин. Повышению активности симпатоадреналовой системы, безусловно, способствует воздействие больших концентраций кортикостероидов на центральную нервную систему, так как рецепторы глюкокортикостероидных гормонов широко представлены в головном мозге, в том числе в гипоталамической области и срединном возвышении. Непосредственное участие симпатоадреналовой системы в патогенезе АГ у больных гиперкортицизмом считается доказанным. Так, Т. Д. Большакова и Г. С. Молчанова (1982) установили, что по мере повышения артериального давления у больных СИК нарастает уровень экскреции с суточной мочой адреналина и норадреналина.

Одним из механизмов повышения АД у больных СИК, вероятно, является взаимодействие избыточного количества кортизола с минералокортикоидными рецепторами сосудистой стенки и почек (кортикостероидные рецепторы I типа), а также возможное влияние гиперкортизолемии на глюкокортикоидные рецепторы (кортикостероидные рецепторы II типа) сосудистой стенки (Fraser R., 1989), способствующие увеличению активности натрий-калиевой АТФазы гладкомышечных элементов и вазоспазму. Сведения о роли ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы в патогенезе гипертензии при эндогенном гиперкортизолизме весьма противоречивы. По одним данным, главную роль в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет усиленный синтез в печени субстрата ренина под воздействием избыточных количеств кортизола. Кроме того, известно, что секреция альдостерона значительно увеличена при раке коры надпочечника (Law A. [et al.], 1988). С другой стороны, все большее число сторонников приобретает точка зрения, отрицающая роль альдостерона в патогенезе гипертензии при синдроме Иценко — Кушинга. По мнению большинства исследователей, в развитии поражения миокарда у больных синдромом Иценко — Кушинга ведущая роль принадлежит прямому токсическому воздействию высоких концентраций кортикостероидов, артериальной гипертонии и нарушениям липидного, белкового и углеводного метаболизма.

В вопросах патогенеза сердечно-сосудистых расстройств у больных СИК достаточно нерешенных проблем. В настоящее время доказано, что радикальное хирургическое лечение больных не приводит к выздоровлению (Шустов С. Б., 1996; Баранов В. Л., 1998), а в отдаленные сроки после хирургического устранения гиперкортицизма более чем у половины больных наблюдаются признаки поражения сердечной мышцы, у трети пациентов сохраняются боли в области сердца, у 55,1 % выявляется артериальная гипертензия. По мнению авторов, основное значение в развитии резидуальной гипертонии, развивающейся у больных СИК, принадлежит повышению удельного периферического сопротивления и гиперинсулинемии, причем гипертензивные реакции наиболее выражены в раннее утреннее и позднее вечернее время. Возможно, определенное значение в поддержании артериальной гипертензии принадлежит нарушению метаболизма тиреоидных гормонов.

Классификация. Существует несколько классификаций синдрома Иценко — Кушинга. Выделяют АКТГ-зависимый (кортикотропинома, эктопированный АКТГ-синдром, экзогенное введение АКТГ, эктопическая продукция кортиколиберина опухолями) и АКТГ-независимый синдром Иценко — Кушинга (аденома надпочечников, узелковая гиперплазия надпочечников, экзогенное введение глюкокортикоидов). Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), синдром Иценко — Кушинга имеет шифр Е 24, болезнь Иценко — Кушинга — Е 24.0, а эктопический АКТГ-синдром — Е 24.3. Одним из наиболее перспективных и удобных для практической работы представляется следующий вариант классификации различных форм гиперкортицизма (Марова Е. И., 1999).

I. Эндогенный гиперкортицизм:
   1. АКТГ-зависимая форма:
      1.1. Болезнь Иценко — Кушинга, вызываемая опухолью гипофиза или гиперплазией кортикотрофов гипофиза.
      1.2. АКТГ-эктопированный синдром, вызываемый опухолями эндокринной и неэндокринной системы, которые секретируют АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормон.
   2. АКТГ-независимая форма:
      2.1. Синдром Иценко — Кушинга, вызываемый доброкачественной или злокачественной опухолью коры.
      2.2. Синдром Иценко — Кушинга — мелкоузелковая дисплазия коры надпочечников юношеского возраста.
      2.3. Синдром Иценко — Кушинга — макроузелковая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза у взрослых.

2.4. Субклинический синдром Иценко — Кушинга. Неполный синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при «неактивных» опухолях надпочечников.

II. Экзогенный гиперкортицизм:
Ятрогенный синдром Иценко — Кушинга, связанный с длительным введением синтетических глюкокортикостероидов.

III. Функциональный гиперкортицизм:
Наблюдается при беременности, пубертатно-юношеском диспитуитаризме, гипоталамическом синдроме, ожирении, сахарном диабете, алкоголизме, заболеваниях печени и депрессии.

Клиника. Клиническая картина синдрома Иценко — Кушинга отличается значительным полиморфизмом. Больные предъявляют жалобы на выраженную общую слабость, низкую работоспособность, изменение внешнего вида, головную боль, нарушения зрения, боли в позвоночнике. Избыток кортизола способствует отложению в характерных местах жировой ткани, особенно в верхней части лица («лунообразное» лицо), в межлопаточной области («бычий горб»), а также в мезентериальном ложе (классическое «туловищное» ожирение). Появляются *acne vulgares*, атрофические полосы на животе, бедрах, молочных железах. Нередко отмечаются гипертрихоз и грибковое поражение ногтей — онихомикоз. При осмотре больного часто определяются множественные кровоподтеки и петехии, связанные с повышенной ломкостью мелких кровеносных сосудов. Такие симптомы, как изменения психики и остеопороз, более характерны для гипофиззависимой формы.

Как правило, сначала больные отмечают появление избыточной массы тела. При этом наблюдается характерное перераспределение подкожного жирового слоя с отложением жира преимущественно в области живота, плечевого пояса, надключичных пространств, лица и спины. Ожирение встречается у 90—95 % больных. Патогенез перераспределения подкожной жировой клетчатки окончательно не ясен. Наиболее распространена точка зрения о главенствующей роли гиперсекреции кортизола в формировании специфического ожирения.

При внешнем осмотре больного помимо центрипитального ожирения бросается в глаза круглое, лунообразное лицо, красные щеки. Иногда вследствие накопления жира в ретроорбитальной клетчатке выявляется некое подобие экзофтальма. Кожа истончена вследствие атрофии эпидермиса и соединительной ткани и имеет характерный мраморный оттенок. На коже живота, внутренней поверхности бедер, подмышечной области, плечевого пояса, ягодиц, молочных желез появляются своеобразные полосы (стрии) преимущественно цианотичного или багрово-красного оттенка. Их появление связано с катаболизмом белков и прогрессирующим ожирением. Трофические изменения кожи наблюдаются у 73—77 % больных. Характерной жалобой женщин, страдающих гиперкортицизмом, является избыточное оволосение (гирсутизм) в необычных местах (рост усов, бороды, оволосение на лобке по мужскому типу). В основе этих изменений лежит избыток андрогенов.

Характерным симптомом СИК является мышечная слабость, которая наблюдается у 65—80 % больных и развивается вследствие гипокалиемии и снижения количества аминокислот в мышцах. Катаболические процессы в мышцах сопровождаются повышением уровня аминокислот в крови и увеличением глюконеогенеза в печени. Атрофия мышечной ткани в наибольшей степени выражена в области крупных мышц плечевого пояса и нижних конечностей, что еще больше усиливает впечатление перераспределения подкожной жировой клетчатки.

Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») часто ведет к образованию грыжевых выпячиваний.

У пациентов с СИК, как правило, страдает сердечно-сосудистая система. Избыток глюкокортикоидных гормонов оказывает на сердце патологическое воздействие как путем непосредственного влияния на клетки миокарда, так и опосредованно за счет гипокалиемии и нарушения обменных процессов в организме больного. Считается, что поражение миокарда при СИК наиболее близко к так называемой «стероидной кардиопатии с некрозом».

Повышение артериального давления встречается у 94—100 % больных и обусловлено воздействием разных факторов (повышенной активностью мозгового вещества надпочечников, активацией ренин-ангиотензиновой системы и т. д.). Одной из причин повышения АД служит задержка натрия, вызванная избытком кортизола, сользадерживающим свойством 11-дезоксикортизола, кортикостерона и дезоксикортикостерона. Задержка натрия и воды в стенках артериол с одновременным уменьшением их просвета также ведет к гипертензии. Более чем у половины больных имеются отклонения от нормы на электрокардиограмме в виде диффузных изменений миокарда и гипертрофии левого желудочка. Частота признаков поражения сердечной мышцы и ишемической болезни сердца среди больных СИК значительно выше, чем в общей популяции, что, возможно, связано со сравнительно ранним развитием атеросклероза у больных синдромом Иценко — Кушинга и необратимыми последствиями стероидной миокардиодистрофии. Длительное течение гипертензии способствует развитию диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка, развитию нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы у больных СИК отмечаются нарушения функции внешнего дыхания, носящие преимущественно обструктивный характер. Известно, что глюкокортикоидным гормонам принадлежит ведущая роль в регуляции бронхиального тонуса и предупреждении развития бронхоспастических реакций. Вместе с тем имеются наблюдения (Вытрищак В. В., 1993), свидетельствующие о повышении уровня кортизола у больных с обструктивным синдромом почти в 2 раза. В этом случае имеет место инсулинзависимая форма обструкции. Вероятно, аналогичный механизм бронхообструкции наблюдается и у пациентов с эндогенным гиперкортизолизмом, поскольку секреция ИРИ у больных СИК, по данным ряда авторов (Баранов В. Л., 1998), существенно выше, чем у здоровых людей.

Кроме того, к развитию обструктивного синдрома, возможно, ведут сдвиги в кислотно-щелочном равновесии (КЩР), наблюдаемые у больных гиперкортицизмом. Последние сводятся к развитию компенсированного респираторного ацидоза. Снижение PO_2 служит одним из факторов, способствующих энергетической необеспеченности миокарда и развитию его дистрофии. Сама же по себе гипоксия, как и собственно энергетический дефицит, является мощным стрессорным агентом, вызывающим активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Возникновение сдвигов КЩР у больных гиперкортицизмом обусловлено нарушениями гормональной регуляции. Хотя нельзя исключить роли почек в развитии ацидоза у пациентов с СИК, поскольку известно, что недостаточность канальцев почек приводит к невозможности выделять ионы водорода, торможению образования бикарбоната и, следовательно, к снижению pH. Уменьшение глубины дыхания и наблюдаемое в ряде случаев снижение жизненной емкости легких у больных СИК, вероятно, связаны с недостаточной функцией межреберных мышц и диафрагмы вследствие стероидной миопатии.

При исследовании пищеварительной системы у больных СИК нередко выявляются симптомы, характерные для хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического колита, панкреатита и жировой дистрофии печени.

Характерными для данного заболевания являются также нарушения со стороны мочеполовой системы, сопровождающиеся альбуминурией, гематурией, цилиндрурией и снижением концентрационной способности почек. Клиническим признаком, обнаруживаемым почти у половины больных, является хронический пиелонефрит. Последний может сочетаться с мочекаменной болезнью, возникновение которой связано с развитием остеопороза костей и выделением с мочой избытка фосфатов, кальция и образованием фосфатных и оксалатных камней. Частота мочекаменной болезни у больных СИК существенно выше, чем у здоровых людей.

Избыток андрогенов и кортизола приводит к угнетению гонадотропной функции гипофиза, что сопровождается нарушением половой функции. Нарушение менструального цикла у пациенток с СИК проявляется опсо-, олиго- или аменореей, которая встречается у 70—75 % больных и обусловлена непосредственным влиянием андрогенов на слизистую оболочку матки, а также угнетением секреции гонадотропинов избыточным уровнем глюкокортикоидов и андрогенов. При гинекологическом обследовании выявляется гипотрофия матки. У мужчин гиперкортицизм может приводить к снижению уровня тестостерона за счет прямого влияния на клетки Лейдига. В результате отмечается снижение либидо и потенции, реже — бесплодие.

У больных СИК в 75—90 % развивается остеопороз, наиболее часто выявляющийся в поясничном отделе позвоночника. Гиперкортицизм приводит к изменениям в костной ткани в виде уменьшения белковой матрицы кости, снижения содержания коллагена и мукополисахаридов, чем стимулируется резорбция кальция из кости. Другим механизмом, посредством которого происходит развитие остеопороза у больных СИК, служит угнетающее влияние избыточных концентраций кортикостероидов на конверсию в почках 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Остеопороз приводит к деформации тел позвонков, их уплощению и компрессионным переломам, обусловливающим соответствующую неврологическую симптоматику. Следствием остеопороза является наблюдаемая у больных СИК гиперкальциурия.

В результате гликонеогенеза в печени и инсулинорезистентности нарушается толерантность к глюкозе. По данным исследователей, сахарный диабет и диабетический тип толерантности к глюкозе встречаются у 84 % больных СИК.

Со стороны нервной системы нарушения отмечаются у 50—75 % пациентов. Нарушения психической деятельности могут протекать в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, эйфории, расстройств сна, депрессии, а у больных болезнью Иценко — Кушинга — достигать степени психоза.

Диагностика. В большинстве случаев при яркой клинической картине заболевания, особенно при характерных изменениях внешнего вида, диагноз синдрома Иценко — Кушинга установить нетрудно. Однако на основании только клинических признаков у половины больных такой диагноз не может быть установлен с достаточной степенью надежности. Подтверждение или исключение заболевания определяется с помощью лабораторных тестов. В диагностике эндогенного гиперкортицизма выделяют два этапа: 1) установление диагноза синдрома Иценко — Кушинга; 2) определение клинической формы синдрома Иценко — Кушинга.

Проведение первого этапа связано с необходимостью установления наличия гиперкортицизма, второго — с выявлением характера изменений в гипофизе, надпочечниках и других органах. На первом этапе диагностики СИК (выявления гиперкортицизма) помимо клинических данных (сбора анамнеза, физикального обследования) используются специальные лабораторные методы исследования.

Для облегчения диагностики гиперкортицизма (гиперкортизолизма) может быть использован следующий удобный и простой алгоритм (рис. 5.5) диагностики (Шустов С. Б., Яковлев В. А., Баранов В. Л. [и др.], 1997): высокий уровень кортикостероидов в суточном количестве мочи указывает на наличие синдрома Иценко — Кушинга.

17-Оксикортикостероиды (17-ОКС) суточной мочи — это глюкокортикоидные гормоны и их метаболиты, содержащие гидроксильные группы в семнадцатом и десятом положении стероидной молекулы и кетогруппу — в двадцатом положении. Применяемый для определения 17-ОКС метод Porter и Silber основан на развитии цветовой реакции при нагревании экстракта 17-ОКС с фенилгидразином в смеси спирта и серной кислоты.

Нормальное содержание 17-ОКС в суточной моче варьирует от 5,2 до 13,5 мкмоль. Однако в каждой лаборатории рекомендуется вырабатывать свою норму для данного показателя, поскольку имеются различные модификации метода.

Экскреция с мочой 17-ОКС повышена при наличии синдрома гиперкортицизма и гипоталамо-гипофизарной формы ожирения. С целью разграничения этих состояний может быть использована проба с 2 мг дексаметазона. Однако следует отметить, что диагностическая ценность исследования суточной экскреции уринарных 17-ОКС невелика, поскольку во многом зависит от веса пациента и не совсем полно отражает продукцию эндогенного кортизола. Кроме того, у больных с гиперфункцией щитовидной железы и ожирением экскреция этих соединений увеличивается, а при гипотирозе, напротив, уменьшается, что не соответствует истинному состоянию гипер- или гипокортицизма. Следует также помнить, что такие вещества, как барбитураты, фенилгидантоин и хлодитан ускоряют обмен кортизола в печени и изменяют скорость образования и уровень кортизола в плазме. Для получения более точных результатов необходимо организовать правильный сбор мочи и учитывать клиренс эндогенного креатинина, поскольку скорость экскреции гормонов и их метаболитов существенно зависит от величины клубочковой фильтрации. В норме мужчины экскретируют с мочой за сутки $1{,}8 \pm 0{,}36$ г, а женщины — $1{,}0 \pm 0{,}2$ г креатинина.

В противоположность экскреции уринарных метаболитов кортизола (17-ОКС) экскреция свободного кортизола с мочой является идеальным маркером секреции кортикостероидов надпочечниками. Экскреция кортизола с мочой коррелирует с уровнем свободного кортизола в крови и достоверно отражает изменение скорости секреции кортизола при различных состояниях. Специфичность данного метода достигает 98 %, а чувствительность — от 95 до 100 %. Суточное выделение кортизола с мочой в норме составляет 30—100 мкг/сут. У всех больных синдромом Иценко — Кушинга отмечается повышение этого показателя. Если экскреция кортизола превышает 250 мкг/сут, диагноз гиперкортицизма не вызывает сомнений. В случаях, когда экскреция свободного кортизола повышена незначительно (выше 120 мкг/сут), диагноз синдрома Иценко — Кушинга может

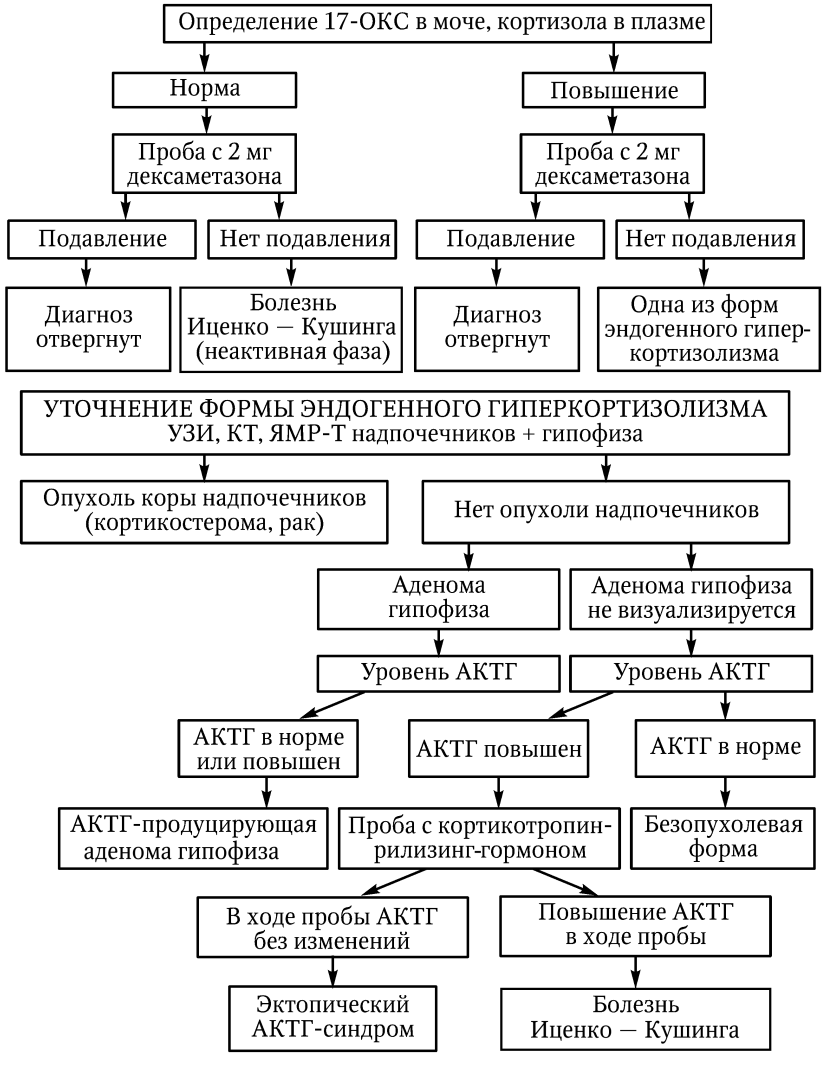


Рис. 5.5. Алгоритм диагностики эндогенного гиперкортизолизма:
УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; ЯМР-Т — ядерно-магнитно-резонансная компьютерная томография

быть установлен после выявления отсутствия снижения кортизола в сыворотке крови при проведении малого дексаметазонового теста.

В пользу гиперкортицизма говорит и повышение уровня кортизола и кортикотропина в крови. В настоящее время разработаны и используются в клинической практике точные и высокоспецифичные радиоиммунологические, флюороиммунные и иммуноферментные методы определения содержания кортизола в крови. Уровень кортизола в сыворотке крови у здорового человека составляет 250—750 нмоль/л.

Повышение секреции кортизола характерно для синдрома патологического гиперкортицизма (болезнь и синдром Иценко — Кушинга, эктопированый АКТГ-синдром). Вместе с тем кортизол плазмы может оказаться повышенным у эмоциональных людей (реакция на венепункцию), а у значительной части лиц с эндогенным гиперкортицизмом уровень кортизола в крови оказывается нормальным из-за ускорения метаболизма гормона или при проведении исследования во время неактивной фазы болезни Иценко — Кушинга. В таких случаях показано проведение дексаметазоновых тестов, которые могут проводиться как по классической методике, так и в виде их «быстрых» модификаций (Tyrrell [et al.], 1986).

Повышенный уровень кортизола крови также может определяться при беременности, пубертатно-юношеском диспитуитаризме, ожирении, гипоталамическом синдроме, сахарном диабете, тяжелых поражениях печени и у больных хроническим алкоголизмом, быть следствием тяжелых травм и операций, нервной анорексии, приема эстрогенов и повышения уровня кортизолсвязывающего глобулина.

В норме концентрация кортизола в утренние часы составляет 0,28—0,41 мкмоль/л (10—15 мкг/100 мл), иногда 0,69 мкмоль/л (25 мкг/100 мл), а вечером — 55—221 нмоль/л (2—8 мкг/100 мл). Таким образом, уровень кортизола в утренние часы в 2—5 раз превышает его содержание в вечернее время. При синдроме патологического гиперкортицизма наблюдается стойкое нарушение суточного ритма секреции кортизола, что проявляется исчезновением разницы между содержанием кортизола в крови в утренние и вечерние часы. Так, при гипофиззависимой форме синдрома Иценко — Кушинга уровни кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме на протяжении суток остаются приблизительно на одном уровне.

Для более точной оценки нарушения ритма секреции кортизола возможно шестикратное определение концентрации кортизола в течение суток с последующей математической обработкой полученных данных. Для выявления нарушений суточного ритма секреции кортизола может быть использована следующая методика: между 6.00 и 8.00 ч и между 22.00 и 24.00 ч производится многократное, с интервалами в 30 мин, взятие крови для определения уровня кортизола. У практически здоровых людей средний уровень кортизола, полученный в утренние часы, не менее чем на 50 % превышает среднее содержание кортизола, выявленное в вечернее время суток. Описаны методы определения свободного кортизола в слюне. Уровень кортизола в слюне полностью отражает его содержание в плазме крови, и этот показатель является интегрированным (усредненным) его содержанием за более длительный период. Несмотря на определенные преимущества (полное исключение стресса), метод определения кортизола в слюне не нашел широкого распространения.

Исследование АКТГ-активности плазмы крови является ценным лабораторным тестом в дифференциальной диагностике болезни и различных форм синдрома Иценко — Кушинга. Секреция АКТГ значительно снижена у больных кортикостеромой и раком коры надпочечника. У пациентов с гипофиззависимой формой синдрома Иценко — Кушинга уровень кортикотропина бывает повышен или находится у верхней границы физиологической нормы. У больных с синдромом эктопического АКТГ (патологической секрецией адренокортикотропина, опухолью негипофизарного происхождения, чаще всего мелкоклеточным раком бронха, тимомой и карциноидом) наблюдается, как правило, многократное увеличение продукции АКТГ. В ряде случаев для дифференциальной диагностики

быстропрогрессирующей болезни Иценко — Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома необходимо проведение функциональных проб. С этой целью чаще всего используется тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном. Кроме того, известно, что для дифференциальной диагностики болезни Иценко — Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома могут с успехом использоваться препараты аналогов соматостатина (сандостатин, октреотид).

Развернутая клиническая картина и результаты гормональных исследований, свидетельствующих о гиперфункции коркового слоя надпочечников, требуют проведения завершающего этапа обследования — топической диагностики (ультразвукового исследования надпочечников, компьютерной и ядерно-магнитно-резонансной томографии, катетеризации надпочечниковых вен) и лечения больного.

При стертой клинической картине и незначительном повышении функции коры надпочечников для верификации синдрома патологического гиперкортицизма наиболее часто используют пробы с дексаметазоном. Принцип всех проб одинаков: синтетический глюкокортикоид дексаметазон по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию кортикотропина в аденогипофизе, вследствие чего происходит подавление продукции кортизола в надпочечниках, снижается уровень кортизола в сыворотке и уменьшается экскреция метаболитов глюкокортикоидов. Кроме того, для оценки функционального состояния коры надпочечников могут быть использованы пробы с метопироном, кортикотропином (синактеном), кортикотропин-рилизинг-гормоном, октреотидом, лизин-вазопрессином и инсулиновой гипогликемией.

Функциональные тесты.

Проба с дексаметазоном (Liddle G., 1960) проводится в виде малого и большого тестов.

Малый дексаметазоновый тест (проба с 2 мг дексаметазона) в основном используют для дифференциальной диагностики болезни или синдрома Иценко — Кушинга (тест отрицательный) и гипоталамо-гипофизарной формы ожирения (тест положительный). Больному, у которого проведено исследование фонового содержания 17-ОКС в суточной моче, в течение трех дней назначается дексаметазон по 0,5 мг (суточная доза 2 мг) перорально 4 раза в сутки (в 8.00, 14.00, 20.00 и 2.00 ч). Повторный сбор суточной мочи на 17-ОКС проводится на третий день приема препарата.

У здоровых людей прием дексаметазона приводит к снижению экскреции 17-ОКС с мочой в 2 и более раз. У лиц с гипоталамо-гипофизарной формой ожирения отмечается снижение экскреции 17-ОКС на 50 % и более по сравнению с фоном. При этом содержание 17-ОКС в суточной моче после пробы не должно превышать 8,9 мкмоль. У больных с эндогенным гиперкортицизмом (синдром или болезнь Иценко — Кушинга) подавления экскреции 17-ОКС на 50 % и более не происходит или же экскреция 17-ОКС, которая уменьшилась более чем в 1,5 раза, превышает 8,9 мкмоль/сут.

Следует отметить, что при наличии соответствующей клинической картины нормальная фоновая экскреция 17-ОКС не исключает диагноза эндогенного гиперкортицизма, поскольку в течении этого заболевания могут наблюдаться неактивные фазы. В подобных случаях также необходимо проводить малый дексаметазоновый тест и оценивать его по степени подавления фоновой экскреции 17-ОКС. Информативность пробы с оценкой только по экскреции 17-ОКС со-

ставляет 40—50 %, поэтому результаты пробы целесообразно оценивать не только по экскреции 17-ОКС с мочой, но и по уровню кортизола в крови. Параллельное определение кортизола плазмы повышает информативность пробы до 60—70 % (Шабалов Н. П., 1996).

Большой дексаметазоновый тест (проба с 8 мг дексаметазона) проводится при отрицательном результате малого дексаметазонового теста с целью выявления конкретной формы патологического гиперкортицизма, в частности для дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко — Кушинга. Методика соответствует методике проведения малого дексаметазонового теста, однако больной в течение 3 дней получает препарат в суточной дозе 8 мг (по 2 мг каждые 6 часов).

Уровень 17-ОКС после пробы необходимо сравнивать с фоном (но не с величиной экскреции 17-ОКС после малого дексаметазонового теста!). В пользу болезни Иценко — Кушинга свидетельствует подавление экскреции 17-ОКС на 50 % и более, тогда как отсутствие такого подавления характерно для больных с синдромом Иценко — Кушинга, а также с синдромом эктопической продукции АКТГ или кортиколиберина.

Некоторые авторы (Старкова Н. Т., 1991) рекомендуют проводить большой и малый дексаметазоновые тесты в течение 2 сут. Критерии оценки результатов исследования при этом остаются те же, что и для трехдневной пробы.

Большой дексаметазоновый тест не обладает абсолютной точностью и специфичностью. В ряде случаев глюкокортикоидная активность при гипофиззависимых формах синдрома Иценко — Кушинга не подавляется 8 мг дексаметазона. С другой стороны, известны случаи, когда продукция кортизола кортикостеромой и даже раком коры надпочечника снижается под влиянием высоких доз дексаметазона. Дексаметазоновые тесты могут проводиться не только по классической методике. В настоящее время используются также «быстрые» модификации дексаметазоновых проб (Tyrrell [et al.], 1986).

Укороченный малый дексаметазоновый тест проводится следующим образом.

Утром у больного забирается кровь на кортизол, вечером того же дня в 23.00 ч пациент однократно принимает *per os* или получает внутримышечно инъекцию 1—2 мг дексаметазона. Утром следующего дня в 8.00 ч повторно исследуется уровень кортизола плазмы крови.

У здоровых людей, пациентов с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом и гипоталамическим синдромом уровень кортизола снижается на 50 % и более. При всех формах патологического гиперкортицизма снижения содержания кортизола в крови не происходит. Так, при синдроме Иценко — Кушинга уровень кортизола, как правило, не снижается менее 5 мкг %.

Укороченный большой дексаметазоновый тест проводится аналогичным образом, но в 23.00 ч больной получает 8 мг дексаметазона. Критерии оценки результатов такие же, как и при «классическом» варианте проведения пробы.

К сожалению, упрощенная проба не обладает высокой специфичностью. Ложноположительные результаты наблюдаются у женщин, принимающих препараты с содержанием эстрогенов, у 12—14 % больных, страдающих ожирением, и приблизительно у 25 % больных с различными хроническими соматическими заболеваниями. Поэтому указанная проба (Балаболкин М. И., 1998) не может заменить малую пробу Лиддла. Необходимо отметить, что ложноположительные результаты могут наблюдаться у больных с депрессией, на фоне тяжелых физических нагрузок, стресса и приема барбитуратов.

С целью проведения дифференциальной диагностики синдрома Иценко — Кушинга и его гипофиззависимой формы может применяться тест с метопироном.

Проба с метопироном основана на том, что данный препарат угнетает активность 11-гидроксилазы и приводит к снижению образования кортизола, альдостерона, кортикостерона в коре надпочечников, что по механизму обратной связи повышает секрецию АКТГ, приводящей к усилению стероидогенеза с умеренным возрастанием экскреции 17-ОКС у здоровых людей и более выраженным увеличением экскреции метаболитов глюкокортикоидов у пациентов с болезнью Иценко — Кушинга. У больных с синдромом Иценко — Кушинга (кортикостеромой) вследствие функциональной автономии опухоли такого возрастания в ответ на стимуляцию АКТГ не происходит. Проба может проводиться как в укороченном, так и длинном варианте.

Укороченная проба с метопироном сводится к следующему. Метопирон назначается внутрь после еды в дозе 2 г при массе тела пациента менее 70 кг, 2,5 г — при массе от 70 до 90 кг и 3 г — больным с массой тела более 90 кг. Чтобы предупредить тошноту или рвоту, препарат принимают с едой или запивают молоком. В 8.00 ч следующего дня у больного берут кровь для исследования уровня кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке.

В норме уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке превышает 7,5 мкг %. Содержание 11-дезоксикортизола в сыворотке менее 5 мкг % свидетельствует в пользу надпочечниковой недостаточности. При этом содержание кортизола должно быть менее 5 мкг %. Проба с однократным приемом метопирона не позволяет дифференцировать первичный и вторичный гипокортицизм.

У больных с гипофиззависимой формой СИК уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке, как правило, превышает 10 мкг %, а у пациентов с аденомой или раком коры надпочечников — не достигает 10 мкг %, поскольку снижение уровня кортизола, наблюдаемое после приема метопирона у больных надпочечниковым СИК, не приводит к повышению секреции кортикотропина.

Длинная проба с метопироном может проводиться в двух вариантах.

1. Метопирон назначают по 750 мг каждые 4 ч на 6 приемов препарата. До начала и в течение всего времени приема, а также на протяжении суток после приема метопирона определяется экскреция 17-ОКС в суточной моче. У здоровых людей экскреция 17-ОКС с мочой повышается до 10 мг/сут. При синдроме Иценко — Кушинга экскреция 17-ОКС после приема метопирона не изменяется, тогда как у больных с гипофиззависимой формой СИК экскреция 17-ОКС с мочой повышается и может достигать иногда 100 мг/сут. У больных с гипокортицизмом экскреция 17-ОКС не усиливается.

2. Метопирон принимается 6 раз в течение суток по 750 мг. Спустя 4 ч после последнего приема препарата исследуется содержание в сыворотке кортизола и 11-дезоксикортизола. В норме при содержании кортизола в сыворотке менее 5 мкг % величина 11-дезоксикортизола составляет 10 мкг % и более. У пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью концентрация 11-дезоксикортизола не повышается.

Следует помнить, что пробы с метопироном должны проводиться только в стационаре.

Для стимуляции секреции АКТГ наиболее физиологичным, специфичным и точным считается *тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном.*

Больному утром натощак проводится взятие крови на кортикотропин, затем внутривенно струйно вводится 100 мкг КРГ (человеческий или овечий). Уровень кортикотропина определяется в крови через 30, 45 и 60 мин после инъекции препарата.

У пациентов с первичной ХНКН изначально повышенное содержание АКТГ еще более возрастает под влиянием КРГ, тогда как у больных с вторичной надпочечниковой недостаточностью уровень кортикотропина в ходе пробы существенно не изменяется.

С помощью проведения теста с КРГ по вышеприведенной методике возможно разграничение эктопического АКТГ-синдрома и быстропрогрессирующей гипофиззависимой формы СИК. В последнем случае секреция кортикотропина после введения КРГ значительно возрастает. Кортикотропинпродуцирующие клетки опухолей негипофизарной локализации за крайне редким исключением не имеют рецепторов КРГ, поэтому у больных синдромом эктопического АКТГ уровень кортикотропина в ходе пробы существенно не изменяется (Савушкина А. С., 1988).

Проба с октреотидом основана на том, что в кортикотропиномах отсутствуют рецепторы соматостатина, тогда как опухоли, вызывающие эктопическую секрецию АКТГ, обладают подобными рецепторами. Пациенту подкожно 3 раза в день вводится октреотид в дозе 100—500 мкг (суточная доза 300—1500 мкг) в течение 3—5 дней. До начала и после окончания введения препарата у обследуемого определяется уровень АКТГ и кортизола в сыворотке крови, а также исследуется суточная экскреция 17-ОКС.

У пациентов с гипофиззависимой формой СИК уровень АКТГ и кортизола в плазме крови, а также экскреция 17-ОКС с мочой не изменяются. У больных с синдромом эктопической секреции АКТГ октреотид приводит к существенному снижению данных показателей, а в некоторых случаях — к их нормализации.

Оценивать результаты функциональных тестов следует в совокупности с клиническими проявлениями заболевания, а также с данными лабораторной и топической диагностики. Основные лабораторные показатели, используемые при проведении дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся клиническими признаками избытка глюкокортикоидов в организме, представлены в табл. 5.2.

Топическая диагностика различных форм эндогенного гиперкортизолизма преследует разные цели. Основной задачей топической диагностики при гипофиззависимой форме СИК является обнаружение либо микро-, либо макроаденомы гипофиза и двусторонней гиперплазии надпочечников. У больных СИК основная цель заключается в выявлении опухоли одного надпочечника при нормальных или уменьшенных размерах второго. В случае подозрения на АКТГ-эктопированный синдром диагностические мероприятия должны быть направлены на выявление опухоли, являющейся источником гиперпродукции кортикотропина или кортикотропин-рилизинг гормона.

Длительное время для визуализации надпочечников использовались рентгенологические методы: бесконтрастные (обзорная рентгенография органов брюшной полости, крупнокадровая флюорография) и контрастные (пневмоперитонеум, пневморетроперитонеум, артериография, венокавография, лимфография). Эти методики не всегда оказываются эффективными, а в ряде случаев и невыполнимыми. Так, у 15—20 % больных не удается катетеризировать артерии надпочечников. В связи с появлением новых, более информативных методов ди-

агностики (УЗИ, КТ, МРТ) вышеописанные методики в значительной мере потеряли диагностическую значимость.

У больных с эндогенным гиперкортицизмом обычная прицельная рентгенография надпочечников позволяет обнаружить их обызвествление (Старкова Н. Т., 1991). По косвенным признакам новообразование больших размеров удается визуализировать путем проведения экскреторной урографии. Вывод о наличии опухоли основывается на значительном смещении почки и мочеточника.

В настоящее время эти методы практически не применяются ввиду их низкой специфичности и точности. У пациентов с болезнью Иценко — Кушинга рентгенологическое исследование турецкого седла выявляет только 10—15 % опухолей гипофиза. Правда, косвенно о наличии аденомы, в случае когда речь идет о гиперкортицизме, может свидетельствовать остеопороз спинки турецкого седла при минимальной выраженности общего остеопороза.

Пневмоперитонеум не нашел широкого применения, поскольку с его помощью не удавалось получить четкого изображения надпочечников. К недостаткам метода следует отнести множество побочных реакций (болевой синдром, повышение артериального давления), частые осложнения (подкожная эмфизема шеи, промежности, повреждение иглой сосудов и газовая эмболия, прокол прямой кишки), а также плохое распространение газа в забрюшинном пространстве у больных синдромом Иценко — Кушинга.

Ангиография с селективным отбором проб крови для исследования кортикотропина на разных уровнях используется для поиска источника гиперпродукции кортикотропного гормона при АКТГ-эктопированном синдроме. Однако ангиографические исследования не следует проводить тяжелым, лихорадящим больным и пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Выраженные изменения сердечно-сосудистой системы при болезни и синдроме Иценко — Кушинга, сопровождающиеся повышенной ломкостью сосудов и склонностью к кровоизлияниям, существенно ограничивают применение ангиографии у этой категории больных.

Катетеризация надпочечниковых вен представляет собой весьма сложный и точный метод дифференциальной диагностики. В определенной мере флебография может быть полезна для диагностики рака надпочечников (симптом «луж и озер»). Однако оптимальным методом (Блохин В. Ю., 1998) является сочетание селективной венографии (топирования надпочечниковых вен) с поэтапным забором проб крови для определения уровней гормонов. Основными показаниями для проведения флебографии следует считать:

а) сравнительную оценку секреторной активности надпочечников;
б) топическую диагностику односторонних новообразований надпочечников;
в) проведение дифференциальной диагностики синдрома Иценко — Кушинга;
г) выявление локализации метастазов гормонально-активных опухолей.

При невозможности проведения селективной венографии или с целью уточнения распространенности патологического процесса может быть выполнена окклюзионная венография нижней полой вены и левой почечной вены.

Радионуклидная диагностика заболеваний надпочечников получила достаточно широкое распространение с момента разработки радиофармацевтических препаратов, обладающих способностью избирательно накапливаться в надпочечниках. Для диагностики опухолей коркового вещества надпочечников используется сцинтиграфия мечеными аналогами холестерина: ^{131}I-6-β-йодометил-19-норхолестерин (NP-59) и ^{75}Se-6-β-селенометил-19-норхолестерин (сцин-

Таблица 5.2

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся признаками избытка глюкокортикоидов

Показатель	Синдром Иценко — Кушинга	Гипофиззависимая форма синдрома Иценко — Кушинга	Эктопический АКТГ-синдром	ВГКН	Гипоталамический синдром	Юношеский диспитуитаризм
Уровень АКТГ в крови:						
утром	↓	↑, норма	↑↑↑	↑	↑, норма	↑, норма
ночью	↓	↑	↑↑↑	—	—	—
Уровень кортизола в крови:						
утром	↑↑	↑, норма	↑	↑, норма	↑, норма	↑, норма
ночью	↑↑	↑	↑	—	—	—
Уровень свободного кортизола в суточной моче	↑	↑	↑	↓, норма	↑, норма	↑, норма
17-ОКС в суточной моче	↑	↑	↑	↓, норма или ↑	↑, норма	↑, норма
17-КС в суточной моче	↑↑↑	↑, норма	↑, норма	↑↑	↑, норма	↑, норма
Суточный ритм секреции кортизола	Нарушен	Нарушен	Нарушен	—	—	—
Малая проба с дексаметазоном	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная (как правило)	Положительная (оценка по 17-ОКС)	Положительная	Положительная
Большая проба с дексаметазоном	Отрицательная	Положительная (80 %)	Отрицательная	Положительная	Положительная	Положительная

тадрен). За сутки до введения препарата и на протяжении всего исследования обследуемый для предупреждения захвата NP-59 щитовидной железой принимает внутрь раствор Люголя по 1 капле 3 раза в день. NP-59 вводится внутривенно в дозе 1,0 мКю (37 МБк) на 1,73 м^2 площади поверхности тела. Сцинтиграфия выполняется в задней проекции через 4—5 дней после введения препарата. Для подтверждения асимметрии надпочечников и определения индивидуальных особенностей их расположения во фронтальной плоскости, а также разграничения мочевого пузыря и правого надпочечника могут выполняться сцинтиграммы в передней и боковой проекции. Рекомендуется перед исследованием дать больному слабительное (бисакодил по 10 мг 2 раза в день), для того чтобы уменьшить наложение на изображение надпочечника изображение РФП, находящегося в кишечнике.

Для гипофизарного СИК и эктопической продукции АКТГ характерен двусторонний, симметричный захват NP-59 надпочечниками. У больных с АКТГ-независимым СИК выделяют три возможных варианта сцинтиграмм: 1) функционирующая аденома коры надпочечников выявляется как локальный участок повышенного захвата NP-59 в сочетании с подавленным захватом РФП другим надпочечником; 2) при двусторонней узловой гиперплазии коры надпочечни-

ков визуализируются оба надпочечника, но захват РФП является асимметричным (выделение такой формы функциональной автономии надпочечников является важным, так как хирургическое удаление одного надпочечника с функционирующей аденомой является эффективным, но не устраняет гиперкортицизм при двусторонней нодулярной гиперплазии надпочечников); 3) карцинома коры надпочечников обычно не визулизируется при сцинтиграфии, т. е. недостаточно накапливает РФП, но подавляет захват препарата другим надпочечником. Сцинтиграфия с NP-59 практически со 100 %-ной точностью позволяет дифференцировать различные формы АКТГ-независимого СИК. К недостаткам метода относится невысокая специфичность, лучевая нагрузка на больного, необходимость блокирования щитовидной железы препаратами йода. Кроме того, на сцинтиграммах далеко не всегда удается получить четкое изображение надпочечников, что не позволяет определить точные размеры даже большой опухоли, а также местоположение новообразования относительно близлежащих органов.

Ультразвуковое исследование, как правило, проводится на первом этапе визуализации надпочечников. Оно наиболее информативно у детей и взрослых больных без избыточного веса. В норме длина правого надпочечника должна составлять 2,1—2,5 см, левого — 1,8—2,3 см. Толщина обоих надпочечников примерно одинакова и в среднем равна 1,2—1,4 см.

Следует отметить, что мнения о диагностической значимости ультразвуковой визуализации надпочечников у здоровых людей, имеющиеся в литературе, весьма противоречивы (Мухарлямов С. Н. [и др.], 1987). Так, существует точка зрения, что с помощью УЗИ невозможно визуализировать нормальные надпочечники. С другой стороны, В. Н. Демидову (1982) методом сонографии удалось не только лоцировать надпочечники у здоровых людей, но и описать их эхоструктуру.

Информативность метода УЗИ составляет в среднем 60—80 % (Дедов И. И., 1995). Однако имеются сообщения, свидетельствующие о том, что чувствительность УЗИ при диагностике надпочечниковых форм СИК составляет 100 %. Чувствительность метода УЗИ для выявления эндогенного гиперкортицизма составляет 88,9 %, а специфичность — 85,7 %.

При ультразвуковом сканировании надпочечников определяют, на какой стороне расположена опухоль, оценивают ее форму, строение, размеры и взаимосвязь с окружающими тканями. Корреляции между характером гормональной секреции аденомы надпочечников и УЗ-признаками не установлено. Аденомы надпочечников при УЗИ визуализируются в виде образований нормальной или повышенной плотности округлой или овальной формы, обычно небольших или средних размеров (< 3 см), чаще гомогенной структуры. Наиболее успешно с помощью УЗИ лоцируются новообразования надпочечников размером $\geqslant 2$ см.

Наличие округлого образования в одном из надпочечников и признаков атрофии противоположного у лиц с подозрением на эндогенный гиперкортицизм свидетельствует в пользу синдрома Иценко — Кушинга. Обнаружение при сонографии диффузного или диффузно-узлового увеличения обоих надпочечников характерно для гипофиззависимой формы синдрома Иценко — Кушинга.

Признаками, позволяющими заподозрить карциному надпочечников при УЗИ, являются крупные размеры опухоли с очагами некроза и/или кровоизлияний. Среди факторов, затрудняющих ультразвуковое сканирование рецидивирующих гормонально-активных опухолей надпочечников, следует выделить нарушенную анатомию и развившийся в результате предшествующей супрарен-

эктомии спаечный процесс. Кроме того, диагностическая ценность ультрасонографии существенно снижается у больных с избыточной массой тела, когда жировая клетчатка образует конгломераты вблизи надпочечника, а также при выраженном склерозе забрюшинной клетчатки.

Учитывая, что точность и надежность УЗИ зависят от целого ряда факторов и во многом определяются квалификацией специалиста, проводящего исследование, выявление при клиническом и ультразвуковом обследовании признаков гормонально-активной опухоли надпочечника целесообразно подтвердить с помощью других методов топической диагностики (КТ, МРТ, сцинтиграфии).

Компьютерная томография считается основным методом топической диагностики заболеваний надпочечников и гиперкортицизма в частности. Она позволяет с высокой точностью определить размеры и локализацию опухоли, протяженность опухолевого процесса, его взаимоотношения с окружающими тканями и сосудистыми структурами, во многих случаях разграничить гиперплазию надпочечника и опухоль.

Современные томографы достаточно надежно выявляют опухоли в грудной полости (синдром эктопической секреции АКТГ при овсяноклеточном раке легкого). Наиболее часто метод КТ используется для топической диагностики СИК. При АКТГ-независимых формах СИК с помощью КТ выявляется одно или несколько новообразований надпочечников в сочетании с увеличенными (двусторонняя узелковая гиперплазия коры надпочечников), нормальными (аденома) или уменьшенными (аденома или карцинома) размерами надпочечников. Для больных эндогенным гиперкортицизмом чувствительность и специфичность КТ метода составляет около 90—92 %.

Магнитно-резонансная томография не имеет диагностических преимуществ по сравнению с КТ при обследовании больных с надпочечниковыми формами СИК, в том числе при новообразованиях малых размеров, однако в случаях гиперкортицизма, обусловленного карциномой надпочечника, данный метод способствует более качественной визуализации нижней полой вены и выявлению внутрисосудистого распространения неопластического процесса.

Таким образом, для проведения топической диагностики наиболее простым и доступным, но и наименее точным методом, подтверждающим наличие новообразования надпочечника, является УЗИ. В последующем для топической диагностики у больных СИК с одинаковым успехом могут применяться методы КТ или МРТ, и лишь при их недостаточной информативности проводится сцинтиграфическое исследование с ^{131}I (^{131}I)-19 йодхолестерином и/или катетеризация вен надпочечников с забором проб.

Дифференциальная диагностика различных форм гиперкортицизма основана на исследовании лабораторных показателей и топической диагностике, поскольку клиническая картина болезни во всех этих случаях идентична. В случае локализации опухоли в надпочечниках уровень кортикотропина в плазме крови снижен, при болезни Иценко — Кушинга — повышен и достигает умеренных цифр, а при синдроме эктопированного АКТГ наблюдается существенно повышенный уровень кортикотропина. Диагноз СИК основывается на характерном внешнем виде больных, гормональных сдвигах и сопутствующих изменениях в крови в виде полицитемии, лимфоцитопении, эозинопении и нейтрофильного лейкоцитоза, гипокалиемии. Показательно наличие остеопороза костей скелета. Следует отметить, что для синдрома эктопированного АКТГ в отличие от СИК более выражены метаболические сдвиги в виде нарушений углеводного обмена, значительной гипокалиемии, сопровождающейся алкалозом, и гиперпигментация.

Подтверждает диагноз синдрома Иценко — Кушинга или АКТГ-эктопированного синдрома нормальное или даже сниженное содержание липотрофина в плазме крови, что обусловлено ингибированием гипофиза высоким уровнем кортизола. Напротив, при болезни Иценко — Кушинга выявляется повышенная секреция липотрофина. Высокое содержание андрогенов чаще встречается при злокачественных новообразованиях надпочечников, но может быть слегка повышено и у больных с БИК. Низкий уровень тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и d-4-андростендиона в плазме крови характерен для доброкачественной опухоли надпочечника. При синдроме эктопированного АКТГ и СИК проба с метопироном не приводит к изменению экскреции 17-оксикортикостероидов, а при болезни Иценко — Кушинга экскреция данных метаболитов на фоне пробы заметно повышается. Проведение большого дексаметазонового теста вызывает подавление уровня кортизола в плазме крови и экскреции 17-ОКС более чем на 50 % по сравнению с фоном при гипофиззависимой форме синдрома Иценко — Кушинга. В отличие от БИК при надпочечниковой форме синдрома и эктопированном АКТГ-синдроме подавления секреции не происходит.

Помимо различных форм гиперкортицизма СИК необходимо дифференцировать от синдрома Штейна — Левенталя (синдрома поликистозных яичников). Синдром поликистозных яичников клинически проявляется рядом сходных с синдромом Иценко — Кушинга проявлений. Для больных с синдром Штейна — Левенталя характерно наличие ожирения и гирсутизма, различных нарушений менструального цикла, реже — бесплодие. В отличие от больных гиперкортицизмом у этой категории больных отсутствуют симптомы, связанные с повышенным распадом белков, секреция кортизола в ходе дексаметазоновой пробы не отличается от таковой у практически здоровых лиц, суточный ритм секреции кортизола сохранен, а экскреция с суточной мочой 17-оксикортикостероидов не превышает норму. Для синдрома поликистозных яичников характерны повышение уровней лютеинизирующего гормона и тестостерона в крови, повышение экскреции 17-кетостероидов с мочой. Решающим в диагностике служит выявление при проведении ультразвукового или лапароскопического исследования органов малого таза изменений яичников.

Такие симптомы гиперкортицизма, как повышенное артериальное давление, расстройства углеводного метаболизма, стрии, а иногда и умеренный гирсутизм, повышенное содержание в моче 17-ОКС, часто наблюдаются у пациентов с избыточной массой тела и диктуют необходимость проведения дифференциальной диагностики СИК и ожирения. В отличие от гиперкортицизма артериальная гипертензия при ожирении носит умеренный характер и хорошо поддается медикаментозной коррекции, стрии белого и очень редко розового цвета, атрофия мышц отсутствует. Ожирение носит равномерный характер без характерного для синдрома Иценко — Кушинга перераспредаления подкожной жировой клетчатки. Нормализация массы тела способствует регрессу вышеописанных симптомов. Решающим в разграничении этих состояний является наличие у больных с ожирением подавления 17-ОКС на 50 % и более при проведении дексаметазоновой или метопироновой проб, а также нормального суточного ритма секреции кортизола.

Ожирение, розовые стрии, умеренная гипертензия, преходящие нарушения углеводного и липидного обменов, реже — менструального цикла, умеренное повышение кортизола в крови, экскреции его метаболитов с мочой, часто наблюдаемые у пациентов с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом, также требуют исключения патологического гиперкортицизма. В пользу юношеского диспитуитаризма свидетельствуют подавление секреции кортизола в крови и 17-ОКС в моче на фоне проведения дексаметазоновой пробы, а также отсутствие

остеопороза, атрофических изменений мышц, самостоятельное устранение симптомов после нормализации веса.

Лечение. Принципиально можно воздействовать на избыток кортикостероидов следующими методами: хирургическим, лучевым, медикаментозным или различными их комбинациями. В настоящее время в качестве основного патогенетического метода лечения больных болезнью и синдромом Иценко — Кушинга большинством специалистов признается хирургический. Лучевые, медикаментозные и комбинированные методы коррекции гиперкортицизма используются, как правило, в качестве альтернативных, например при неоперабельной опухоли или вследствие отказа пациента от хирургического вмешательства. В некоторых случаях применяется комбинированная терапия, например односторонняя тотальная адреналэктомия с последующей рентгенотерапией или лечением блокаторами синтеза кортикостероидов.

Основным методом лечения гормонально-активной аденомы надпочечника (СИК) является адреналэктомия с последующим (в случае необходимости) переводом больных на заместительную терапию. Радикальное удаление опухоли вместе с надпочечником без нарушения целостности капсулы, как правило, обеспечивает нормализацию гормональных показателей. При раке надпочечника показан чрезбрюшинный доступ, позволяющий полноценно оценить распространенность патологического процесса и осуществить доступ к пораженным органам.

При болезни Иценко — Кушинга и топированной аденоме предпочтение следует отдавать селективной транссфеноидальной аденомэктомии. Частота достижения ремиссий при удалении микроаденом таким способом, по данным ряда авторов, достигает 85 %. Однако наличие инвазивного роста опухоли позволяет достичь ремиссии менее чем у 50 % больных. Существует точка зрения о преимуществах лучевых методов лечения кортикотропинпродуцирующих аденом гипофиза. Облучение гипофиза рентгеновскими лучами наиболее эффективно у лиц относительно молодого возраста. Имеются сообщения о том, что лучевая терапия с последующим медикаментозным лечением позволяет излечить примерно 85 % больных, а применение протонного медицинского пучка — добиться эффекта у большего числа больных, быстрее достичь ремиссии, избежать ряда осложнений.

В случае доказанного АКТГ-эктопированного синдрома и выявленного очага показано удаление опухоли хирургическим способом. При неоперабельной опухоли (поздние стадии медуллярного рака щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого) возможно выполнение адреналэктомии.

Лучевые способы могут использоваться для лечения гиперкортицизма, преимущественно гипофиззависимой формы, как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическими и медикаментозными методами.

Рентгенотерапия выполняется по дробно-интенсивной методике возрастающими дозами. Для подавления секреции кортикотропина рекомендуется общая доза 45—50 Гр. Более эффективным считается использование гамма-терапии, так как она вызывает меньшее число побочных эффектов. Облучение гипофиза тяжелыми частицами, обладающими высокой энергией и проникающей способностью («протонными пучками»), в настоящее время признается наиболее эффективным методом. Суммарная однократно проводимая доза составляет 80— 100 Гр. К методам лучевой терапии относится способ деструкции опухоли путем имплантации в область аденомы гипофиза радиоактивных изотопов (иттрия, золота).

Медикаментозные препараты, применяемые для снижения функциональной активности гипофиз-адреналовой системы, могут быть разделены на три группы: препараты, снижающие секрецию АКТГ; препараты, влияющие на синтез и

метаболизм кортизола и препараты, обладающие антиглюкокортикоидным действием на уровне рецепторного аппарата тканей. К препаратам первой группы относятся ципрогептадин (перитол, дезерил), метерголин, парлодел (бромокриптин, бромэргон, абергин), вальпроат натрия.

Ципрогептадин оказывает ингибирующее влияние на секрецию АКТГ на уровне гипоталамуса, назначается в дозе до 24 мг в сутки, курсом на 3—6 мес. Он помогает достичь клинической ремиссии заболевания, снижения содержания АКТГ и кортизола в плазме крови. Однако отмена препарата (примерно через 1—1,5 мес.) приводит к рецидиву симптомов заболевания. Ципрогептадин, в основном, применяется при подготовке больных с болезнью Иценко — Кушинга к гипофизэктомии. Метерголин обладает антисеротониновой и дофаминергической активностью и также используется для снижения секреции АКТГ у больных с гипофиззависимой формой СИК.

Парлодел является агонистом дофаминовых рецепторов, применяется достаточно часто для лечения пациентов с болезнью Иценко — Кушинга. Суточная доза составляет от 2,5 до 7,0 мг (как правило, 5 мг), хотя в некоторых случаях может доходить до 20 мг.

Ряд препаратов (вальпроат натрия) ингибирует трансаминазу гамма-аминомасляной кислоты, способствует росту концентрации последней в гипоталамусе. Гамма-аминомасляная кислота ингибирующе влияет на секрецию кортиколиберина и кортикотропина. Препарат назначают по 200 мг 3 раза в день.

Основная роль в лечении СИК отводится препаратам второй группы, к которой относятся средства, тормозящие стероидогенез (хлодитан, митотан, аминоглютетимид, ориметен, элиптен, мамомит). Из лекарственных препаратов, применяемых для лечения опухолей надпочечников и их метастазов, следует выделить хлодитан, подавляющий секрецию кортикостероидов и вызывающий токсическое повреждение митохондрий коры надпочечников вплоть до дегенерации и атрофии секреторных элементов паренхимы железы. Хлодитан назначается в возрастающей дозе по 240 мг 4 раза в сутки. Далее суточную дозу препарата увеличивают ежедневно примерно на 1 г в течение срока от одной до трех недель. При этом терапевтическая доза может составить от 8 до 12 г/сут. Курсовая доза составляет около 200—300 г.

Аминоглютетимид угнетает ферменты десмолазного комплекса и ускоряет метаболизм кортизола, блокирует стероидогенез, угнетая конверсию холестерина в прегненолон и таким образом ингибируя образование всех предшественников кортизола. Назначается внутрь с дозы 125 мг в неделю, затем по 250 мг 2 раза в день. Терапевтическая доза составляет 250 мг 3—5 раз в сутки.

Кроме того, для лечения гиперкортицизма возможно использование производных имидазола. Характерными представителями этой группы являются кетоконазол и этомидат. Считается, что кетоконазол снижает содержание кортизола в крови путем блокирования синтеза холестерина. При СИК назначается в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение месяца, а затем доза снижается до 400 мг в сутки. Этомидат угнетает синтез кортизола; применяется внутривенно.

Препараты третьей группы проходят стадию клинических испытаний. Имеются сообщения об использовании препарата мифепристон для лечения АКТГ-эктопированного синдрома. Мифепристон является стероидным антагонистом, он блокирует рецепторы к глюкокортикоидам не только в тканях-мишенях, но и в гипофизе, что приводит к резкому повышению уровня АКТГ и кортизола в сыворотке крови. В связи с этим применение препарата, вероятно, будет показано в ургентных случаях для контроля гиперкортизолемии. Известны

сообщения об успешном применении мифепристона для ликвидации острого психоза у больных с синдромом Иценко — Кушинга.

Симптоматическое лечение включает в себя лечебные мероприятия, направленные на коррекцию артериального давления, терапию стероидной миокардиодистрофии, повышение защитных сил организма, лечение стероидного диабета и остеопороза. Гипотензивная терапия может широко варьировать и включать ингибиторы АПФ, мочегонные (верошпирон), блокаторы рецепторов к ангиотензину-1, антагонисты кальция, β-блокаторы или их комбинации. Для коррекции проявлений стероидной миокардиодистрофии могут использоваться рибоксин, коринфар, а при явлениях сердечной недостаточности с осторожностью следует добавить гликозиды в малых дозах (коргликон, дигоксин) под контролем ЭКГ.

Лечение стероидного диабета включает диетические рекомендации, пероральные гипогликемизирующие препараты (диабетон, глибомет), по показаниям — дробную инсулинотерапию (инсулин короткого действия), липотропные препараты, ферменты. При выраженном болевом синдроме, обусловленном остеопорозом, показаны препараты кальцитонина (кальцитрин, миакальцик, цибакацин) в сочетании с препаратами кальция и активными метаболитами витамина D_3 (оксидевит, ван-альфа, кальцитриол, рокалтрол в дозе 0,25—0,5 мкг в день); препараты фтористого натрия (оссин, корреберон, тридин — длительно); биссфосфонаты (оксидифон — 2 % раствор в дозе 20—30 мл натощак прерывистый курсами); остеохин — 600 мг в сутки в три приема (для длительной терапии). При компрессионных переломах и деформации позвоночника — ношение корсета «ленинградского типа».

Длительное наблюдение за больными, перенесшими двустороннюю адреналэктомию по поводу синдрома Иценко — Кушинга, проведенное M. A. Zeiger [et al.] (1993), показало, что не у всех больных и не в одинаковой степени происходит нормализация функции сердечно-сосудистой системы. Так, несмотря на полное устранение гиперкортицизма, проявившееся исчезновением или значительным уменьшением выраженности таких признаков, как сахарный диабет, ожирение, гирсутизм, психические расстройства, аменорея, общая слабость, у 21 % пациентов артериальная гипертензия сохранялась, что, по мнению авторов, не может не отразиться на состоянии миокарда.

По мнению Е. А. Васюковой и Г. С. Зефировой (1983), важным патогенетическим звеном в развитии артериальной гипертензии при болезни и синдроме Иценко — Кушинга является ренопаренхиматозный компонент, причем сохранение гипертензии у части больных даже после радикального устранения гиперкортицизма определяется в первую очередь персистированием хронического пиелонефрита.

Наблюдения В. М. Трофимова (1988) и В. Р. Гофмана [и др.] (1995) и M. A. Zeiger [et al.] (1993) дают основание полагать, что практически у трети больных гиперкортицизм вызывает необратимые изменения сердечно-сосудистой системы. Несмотря на улучшение показателей глобальной систолической функции, сопровождающееся отчетливым повышением фракции выброса и частичным регрессом гипертрофии миокарда, у части больных, прооперированных по поводу СИК, в отдаленном послеоперационном периоде сохраняются изменения со стороны сердечной мышцы, проявляющиеся гипертрофией миокарда, миокардиодистрофией и сохраняющимися нарушениями диастолического расслабления левого желудочка. Таким образом пациенты успешно оперированные по поводу болезни и синдрома Иценко — Кушинга, нуждаются в многолетнем динамическом наблюдении не только эндокринолога, но и кардиолога, система-

тическом контроле за артериальным давлением и состоянием миокарда, а также в назначении по показаниям терапии, направленной на коррекцию гипертензии и улучшение метаболизма сердечной мышцы.

Следует отметить, что после успешно проведенной адреналэктомии по поводу эндогенного гиперкортицизма нередко развивается транзиторная надпочечниковая недостаточность. В этом случае больные нуждаются в заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами в среднем в течение 4—8 мес. после хирургического вмешательства, а около 15 % больных и в дальнейшем вынуждены получать пожизненную заместительную терапию кортизоном. О. П. Богатырев (1989) отмечает, что после двусторонней адреналэктомии внутримышечное введение гидрокортизона, при необходимости дополняемое внутривенной инфузией, показано всем больным в течение 7—9 сут с последующим назначением пожизненной пероральной заместительной терапии. Возможно использование трансплантологических методов коррекции проявлений надпочечниковой недостаточности. Метод свободной аллотрансплантации и ксенотрансплантации культур надпочечниковых клеток по сути прост и безопасен, не требует проведения химической иммуносупрессии и допускает возможность проведения повторных трансплантаций в случаях, если обнаруживается тенденция к снижению благоприятного эффекта первой пересадки. Предполагается, что в ближайшие годы свободная алло- и ксенотрансплантация клеточных культур станет неотъемлемой частью современной комплексной терапии эндокринных заболеваний.

Исходы, прогноз. При условии своевременно начатого адекватного лечения прогноз благоприятный. При наличии доброкачественных опухолей хирургическое лечение в подавляющем большинстве случаев обеспечивает устранение симптомов гиперкортицизма. Однако у больных со злокачественными новообразованиями результаты лечения нельзя признать в полной мере удовлетворительными. Радикальную операцию при раке коркового слоя надпочечников удается произвести не более чем у 50 % больных. Из них не менее половины умирают в течение первого года после операции. Лучевая терапия и химиотерапия не дают необходимого эффекта.

5.4. ГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Определение. Под изолированным гипоальдостеронизмом понимают селективную недостаточность секреции альдостерона при интактном биосинтезе кортизола. Заболевание было впервые описано в 1958 г. у женщины в возрасте 56 лет, оно проявилось головокружением, выраженной слабостью, утомляемостью, гипотонией, гипонатриемией и отсутствием альдостерона в моче. Данные о распространенности заболевания отсутствуют. Заболевание может протекать в виде изолированной недостаточности альдостерона, сочетанной недостаточности, например с дефицитом кортикостероидов или снижением чувствительности рецепторов к действию альдостерона. Изолированный гипорениновый гипоальдостеронизм чаще встречается у мужчин.

Этиология и патогенез. Сведения об этиологии заболевания немногочисленны и разноречивы. Одной из наиболее частых причин, которые могут приводить к возникновению гипоальдостеронизма, является первичная надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза. При этом в сыворотке крови определяются аутоантитела к клеткам коры надпочечников.

Так называемый «гиперрениновый гипоальдостеронизм» встречается у больных, находящихся в тяжелом состоянии, и связан с длительными периодами гипотонии. Считается, что гипоксия способна угнетать скорость синтеза альдостерона. Избирательное поражение клубочковой зоны коры надпочечников при длительно протекающих хронических заболеваниях может быть связано с высвобождением цитокинов и, возможно, предсердного натрийуретического гормона, которые угнетают секрецию альдостерона.

Развитие гипоренинового гипоальдостеронизма обусловлено разрушением юкстагломерулярного аппарата, нарушением превращения неактивного ренина в активную форму, дефектами симпатической иннервации почек и прочими дефектами синтеза и секреции ренина. Другой причиной возникновения гипоренинового гипоальдостеронизма может быть нефропатия (диабетическая, интерстициальная).

Гепарин в больших дозах или полисульфатированные гликозаминогликаны в случае длительного применения подавляют образование альдостерона и приводят к морфологическим изменениям клубочковой зоны коры надпочечников, предположительно за счет непосредственного действия на клубочковую зону коры надпочечников.

Недостаточность секреции альдостерона наблюдается при дефиците ферментов, ответственных за его синтез (недостаточность 18-гидроксилазы или альдостеронсинтазы). Данная форма заболевания носит семейный характер, вызвана чаще блокадой синтеза альдостерона из 18-гидроксикортикостерона и сопровождается клиникой сольтеряющего синдрома и задержкой роста.

Преходящий гипоальдостеронизм, наблюдающийся после адреналэктомии по поводу удаления альдостеромы, связан с глубоким угнетением ренин-ангиотензиновой системы в результате длительной гиперсекреции альдостерона. Частичное восстановление чувствительности ренин-ангиотензиновой системы можно достичь назначением спиронолактонов до операции.

Редкой причиной, приводящей к возникновению синдрома потери соли, является так называемый «псевдогипоальдостеронизм». Причиной развития этой формы считается резистентность к альдостерону вследствие снижения или полного отсутствия рецепторов минералокортикоидов, хотя существует точка зрения, что псевдогипоальдостеронизм связан с дефектом натриевых каналов.

Клиника. Изолированный гипоренинового гипоальдостеронизм проявляется выраженной общей мышечной слабостью, головокружениями, склонностью к обморокам. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются стойкая гипотония, брадикардия, нарушения ритма и проводимости. Течение заболевания носит волнообразный характер. Гипоальдостеронизм сопровождается избыточной потерей натрия, гиперкалиемией и гипотонией. Гиперкалиемия может сочетаться с выраженной мышечной слабостью и нарушениями ритма сердца.

Клиническая картина гипоальдостеронизма, вызванного дефицитом 18-гидроксилазы, проявляется либо только бессимптомной гиперкалиемией, либо выраженной гипонатриемией, гиперкалиемией, резким снижением объема циркулирующей крови и шоком.

Псевдогипоальдостеронизм I типа наблюдается у новорожденных и проявляется дегидратацией, сопровождается потерей натрия и воды, несмотря на нормальное содержание альдостерона и ренина в крови, что обусловлено снижением чувствительности тканей-мишеней к альдостерону. Редко встречающийся синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм II типа) характеризуется гиперкалиемией, гиперхлоремией, метаболическим ацидозом при нормальном или сниженном содержании ренина в крови и нормальной функции клубочков почек.

Диагностика. Лабораторная диагностика заболевания основана прежде всего на низком уровне альдостерона и гиперкалиемии. Для диагностики гипоренинового гипоальдостеронизма проводят ортостатическую пробу с фуросемидом. После определения исходного уровня активности ренина плазмы лежа больной получает 60 мг фуросемида внутрь и ему запрещается ложиться в течение 3—4 ч. Повторный забор крови для исследования содержания активности ренина плазмы проводится в положении стоя на фоне умеренной физической нагрузки. В норме секреция ренина возрастает примерно в 2 раза. Если показатели не возросли, то устанавливают диагноз гипоренинового гипоальдостеронизма. Решающим в диагностике гипоальдостеронизма, вызванного дефицитом 18-гидроксилазы, является оценка соотношения уровней альдостерона и метаболитов 18-гидроксикортикостерона.

Дифференциальную диагностику следует проводить с гиперальдостеронизмом, развившимся на фоне сахарного диабета и хронического нефрита, с синдромом ортостатической гипотонии, врожденной гиперплазией коры надпочечников с дефектом 11-гидроксилазы. При проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду возможность развития гиперкалиемии вследствие гемолиза и снижение альдостерона в результате отмены длительной заместительной терапии минералокортикоидами.

Лечение. Показано введение жидкости и хлорида натрия. Показанием к назначению медикаментозной терапии является тяжелая гиперкалиемия. Основные лечебные мероприятия при гипоальдостеронизме направлены на прием минералокортикоидов (ДОКСА, фторкортизол). Если имеется повышение артериального давления, показан фуросемид. В случае, когда течение заболевания сопровождается гипотонией, показано назначение внутрь небольших доз флудрокортизона.

Прогноз заболевания зависит от причин развития, как правило, благоприятный.

5.5. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Определение. Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — группа гетерогенных по этиологии, патогенезу и морфологии заболеваний, характеризующихся избыточной и независимой от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) продукцией альдостерона и сопровождающееся артериальной гипертензией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом. В англоязычной литературе чаще употребляется термин «первичный альдостеронизм». Одна из форм заболевания, а именно альдостерон-продуцирующая аденома коры надпочечника, впервые была описана J. W. Conn в 1955 г., в связи с чем ПГА иногда отождествляют с синдромом Конна, что не вполне корректно, учитывая наличие других, безопухолевых, форм болезни.

Распространенность. Частота первичного гиперальдостеронизма в общей популяции составляет 0,03—0,1 %. По мнению ряда авторов (Шхвацабая И. К., Чихладзе Н. М., 1984; Shenker Y., 1989), низкорениновый альдостеронизм обусловливает 0,5—4 % всех случаев артериальной гипертензии. Н. М. Каплан (1996) отмечает более редкое рапространение ПГА, частота которого, по его мнению, составляет менее 1 % от всех случаев артериальной гипертензии.

Заболевание чаще поражает женщин (соотношение мужчин и женщин около 1 : 3) и диагностируется преимущественно в 3—5-й декадах жизни.

Этиология. Этиологические факторы ПГА целесообразно рассматривать раздельно для каждой из его форм.

Альдостеронпродуцирующая аденома (АПА), альдостерома, или синдром Конна, — доброкачественное новообразование коры надпочечника, которое является причиной ПГА в 60—80 % случаев. Двусторонние и множественные альдостеромы составляют не более 6—10 %, а по некоторым данным, встречаются гораздо реже. Существует мнение, согласно которому солитарные альдостеромы чаще локализуются с левой стороны. Однако убедительного подтверждения и объяснения данного факта в настоящее время нет.

Причина появления альдостером относится к общим проблемам онкологии. Как правило, это небольшая по размеру опухоль, от 2 до 7 см в диаметре, с хорошо определяемой капсулой. Ее размеры обычно не превышают 2,5 см, а вес 3—6 г (Fraser R. [et al.], 1989). Однако имеются сообщения (Shenker Y., 1989), что в 19 % случаев диаметр альдостеромы составляет 1 см и менее. На разрезе альдостерома имеет характерную желтую окраску за счет богатых холестерином клеток, которые напоминают клетки пучковой зоны коры надпочечника и несут в себе ферментативные свойства как клубочковой, так и пучковой зоны. Это сказывается на спектре продуцируемых ими стероидов. Альдостеронпродуцирующий рак надпочечника встречается редко и, по данным Е. Е. Гогина (1991) и А. В. Виноградова (1988), составляет 1—2 % от всех гипертоний минералокортикоидного происхождения.

Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — форма ПГА, обусловленная двусторонней гиперплазией надпочечников. Частота выявления ИГА у лиц с низкорениновым гиперальдостеронизмом составляет от 30 до 40 %.

Конкретная причина подобных изменений пока окончательно не выяснена. В качестве одного из возможных объяснений предлагается повышенная чувствительность надпочечников к эндогенному ангиотензину II. Согласно другой версии, гиперплазия коры надпочечников возникает вследствие избыточной стимуляции гипотетическим альдостеронстимулирующим фактором. Эту роль, по разным данным, могут исполнять АКТГ, β-эндорфин, серотонин, γ_3-МСГ или другие, еще не идентифицированные соединения. Периодически обсуждается вопрос о том, не является ли ИГА «вторично первичным», или, другими словами, не может ли гиперплазия коры надпочечников быть результатом длительно существующего вторичного гиперальдостеронизма. В целом, несмотря на некоторые биохимические особенности, сближающие ИГА с вторичным гиперальдостеронизмом и низкорениновой формой гипертонической болезни (меньшая, в сравнении с АПА, степень автономности секреции альдостерона, которая сохраняет некоторую зависимость от РАС), заболевание вполне соответствует диагностическим критериям ПГА.

Макро- и микроскопически ИГА представляет собой диффузную либо диффузно-узелковую гиперплазию клубочковой зоны коры надпочечников.

Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА), называемый также дексаметазонподавляемым или глюкокортикоидизлечиваемым гиперальдостеронизмом, — редкое семейное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Впервые описан D. J. Sutherland [et al.] в 1966 г. и независимо от них M. I. New и P. E. Peterson в 1967 г. Истинная распространенность заболевания неизвестна, но, вероятно, она составляет не более 3 % всех случаев ПГА. К 1990 г. было зарегистрировано менее 100 случаев ГПГА.

Генетический дефект при ГПГА в настоящее время полностью расшифрован. Он состоит в появлении гена, содержащего одновременно АКТГ-чувствитель-

ный запускающий участок (промотор), слитый с кодирующей последовательностью гена альдостинтазы. Результатом является аномальная альдостерон-синтетическая активность клеток кортизолпродуцирующей пучковой зоны. Продукция минералокортикоидов в этих клетках в отличие от нормы находится под контролем АКТГ, а не ангиотензина II. С точки зрения диагностики важно, что в данной ситуации гидроксилированию и дегидрогенизации в 18-м положении подвергается не только кортикостерон, но и кортизол с образованием необычных гибридных стероидов 18-гидрокси- и 18-оксокортизола. Клубочковая зона коры надпочечников вследствие подавления активности ренина плазмы (АРП) на фоне ГПГА подвергается атрофии.

Макроскопически надпочечники у больных ГПГА обычно выглядят неизмененными, а гистологическое исследование обнаруживает гиперплазию пучковой зоны (иногда — узелковую) на фоне атрофии клубочковой зоны коры надпочечников.

Патогенез. Основным звеном патогенеза всех форм ПГА, как следует из определения, является независимая от АРП гиперсекреция альдостерона. Минералокортикоидные рецепторы (кортикостероидные рецепторы I типа) экспрессируются преимущественно в эпителиальных клетках, осуществляющих транспорт ионов натрия, — эпителий дистального отдела нефрона, толстого кишечника, слюнных, потовых желез и роговицы. Влияние избытка альдостерона наиболее ярко проявляется в почках, где резко увеличивается реабсорбция натрия, влекущая за собой повышение осмолярности крови, гиперсекрецию вазопрессина, усиление реабсорбции воды и возрастание объема внеклеточной жидкости. Выраженной гиперволемии не возникает вследствие компенсаторного повышения уровня предсердного натрийуретического пептида. Тем не менее увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) приводит к формированию важнейшего симптома ПГА — артериальной гипертензии. Значительный вклад в ее развитие также вносит повышение периферического сосудистого сопротивления, которое может быть следствием непосредственного воздействия альдостерона на специфические рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, повышения чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам, активации прессорной группы почечных простагландинов и нарушения под влиянием альдостерона барорецепторного контроля. Результаты ряда проведенных нами исследований свидетельствуют, что важным звеном патогенеза АГ у больных синдромом Конна является угнетение депрессорной простагландиновой системы.

Реабсорбция ионов натрия сопряжена с секрецией ионов калия (в соотношении 3 : 2), магния и водорода, поэтому следствием гиперальдостеронизма является также повышение экскреции калия, гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз. Гипокалиемия и гипомагниемия проявляются нейромышечными расстройствами, а также снижением чувствительности эпителия собирательных трубочек к вазопрессину с развитием синдрома несахарного диабета, нарушением секреции инсулина (чаще легким или умеренным) и изредка — зрительными расстройствами.

Кроме того, гиперальдостеронизм приводит к выраженному ремоделированию сердечно-сосудистой системы, которое проявляется концентрической гипертрофией миокарда, периваскулярным и миокардиальным фиброзом с нарушением диастолической функции левого желудочка. Сообщается также о фиброзе поджелудочной железы, надпочечников и более частом, чем в общей популяции, формировании кистозных изменений в почках.

Классификация. В настоящее время ясно, что ПГА представляет собой группу заболеваний, гетерогенную по этиологии, патогенезу, морфологии и ряду

клинико-лабораторных характеристик. Этим определяется существование разнообразных классификаций ПГА. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), первичный гиперальдостеронизм имеет шифр Е 26.0 и включает помимо синдрома Конна первичный альдестеронизм, обусловленный двусторонней мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников. Вторичный гиперальдостеронизм имеет шифр Е 26.1, другие формы гиперальдостеронизма — Е 26.8. Для неуточненных форм гиперальдостеронизма предусмотрен шифр Е 26.9. Наиболее приемлемой с практической точки зрения представляется классификация, предложенная W. R. Litchfield и R. G. Dluhy в 1995 г. Ее содержание, а также данные о распространенности отдельных форм представлены в табл. 5.3.

В скобках указаны так называемые «неклассические варианты» основных форм ПГА, требующие тщательного и взвешенного подхода к диагностике. Данная классификация не выделяет такое понятие, как «неопределенный гиперальдостеронизм», который является частным случаем идиопатического гиперальдостеронизма и не имеет существенных особенностей диагностики и лечения. Рак коры надпочечников и вненадпочечниковая гиперпродукция минералокортикоидов также не вошли в эту классификацию. Данные состояния не относятся к собственно гиперальдостеронизму, поскольку при них сходная с ПГА клиническая картина обусловлена гиперсекрецией иных соединений с минералокортикоидной активностью. Эти и ряд других заболеваний следует иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики ПГА.

Клиника. Клинические проявления ПГА многообразны, но большая их часть непостоянны и малоспецифичны. С наибольшим постоянством выявляется синдром артериальной гипертензии, сопровождающийся сильными головными болями в лобной области. Лишь в крайне редких случаях ПГА протекает без повышения артериального давления. Развитие гипертензии связано с повышением реабсорбции натрия в почечных канальцах под влиянием альдостерона, что приводит к нарастанию объема внеклеточной жидкости, повышению общего содержания натрия в организме, увеличению объема внутрисосудистой жидкости, отеку сосудистой стенки, которая становится патологически восприимчивой к прессорным влияниям, и к стойкому повышению артериального давления.

В определенной степени к факторам, способствующим повышению артериального давления у больных гиперальдостеронизмом, относят снижение уровня кальция в сыворотке крови, поскольку последний обладает достаточно выраженным гипотензивным эффектом по механизму так называемого «кальциевого парадокса» (MaCarron D. A. [et al.], 1987). В наиболее типичных случаях присутствуют характерные черты симптоматической гипертензии — относительно ран-

Таблица 5.3

Основные формы ПГА и их распространенность
(по: Litchfield W. R., Dluhy R. G., 1995)

Синдром	Распространенность, %
Альдостеронпродуцирующая аденома (включая ренинчувствительную аденому)	65
Идиопатический гиперальдостеронизм (включая первичную гиперплазию надпочечников)	30—40
Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм	1—3

нее появление, стабильно высокие, но хорошо переносимые цифры АД, отсутствие редукции АД в ночные часы, резистентность к традиционной терапии.

Основной причиной развития патологических сдвигов в гемодинамике у больных первичным гиперальдостеронизмом является увеличение секреции альдостерона. Вместе с тем известно, что при синдроме Конна имеет место нарушение и других гуморальных факторов. Так, например, считается доказанным участие вазопрессина в патогенезе минералокортикоидной гипертонии (Hiwatari M. [et al.], 1986). В литературе имеются сообщения, свидетельствующие об увеличении секреции предсердного натрийуретического полипептида (Chen J.-L., 1987; Pedrinelli R. [et al.], 1988) у больных первичным гиперальдостеронизмом. Подобная реакция нейрогуморальной регуляторной системы, вероятно, является ответом на гиперволемию и повышение АД. При электрокардиографическом исследовании преимущественно выявляют признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка сердца (Старкова Н. Т., 1991), однако наличие сердечно-сосудистой недостаточности не характерно для больных ПГА. Выраженные кардиальные нарушения наблюдаются лишь при длительно неустановленном диагнозе и отсутствии лечения. Степень гипертрофии ЛЖ далеко не всегда соответствует уровню АД и тяжести гипертонии (Юренев А. П. [и др.], 1987), а определяется активностью ряда прессорных гуморальных систем, и в первую очередь ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой.

М. С. Кушаковский (1983) отмечает развитие гипертрофии миокарда и расширение границ сердца влево у 40 % больных синдромом Конна. В исследованиях Т. А. Сахновой [и др.] (1995) признаки гипертрофии миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ были выявлены у 100 % больных. В генезе гипертрофии левого желудочка и прогрессировании фиброза у больных ПГА придают значение не только повышению посленагрузки, но и гуморальным факторам, в частности альдостерону. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в пролиферации соединительнотканных элементов с непропорциональным повышением содержания коллагена в миокарде и стенке сосудов со снижением их эластичности и податливости (Гурочкин А. Б. [и др.], 1994; Устинова С. Е. [и др.], 1990). К сожалению, отсутствие этих признаков не исключает ПГА — достаточно часто можно наблюдать мягкую и даже пограничную артериальную гипертензию, до 30 % больных могут отмечать гипертензивные кризы, ряд пациентов хорошо реагируют на терапию антагонистами кальция и калийсберегающими диуретиками. Иногда гипертензия приобретает злокачественное течение. Возраст появления артериальной гипертензии имеет значение только при популяционных исследованиях, а применительно к конкретному пациенту диагностическое значение этого признака невелико (исключение составляют лишь больные ГПГА). Таким образом, артериальную гипертензию можно отнести к обязательным, но неспецифическим симптомам ПГА.

Достаточно многообразны клинические проявления гипокалиемии, развивающейся вследствие избыточной потери калия почками под влиянием альдостерона. Они включают общую мышечную слабость, слабость в нижних конечностях, парестезии, боли в мышцах, судороги и периодические параличи. Лишь последний признак, периодические моно- или параплегии, полностью проходящие в течение нескольких часов или дней, можно считать специфическим, но встречается он не более чем у 20—25 % больных ПГА. Кроме того, все перечисленные признаки имеют значение только в том случае, если подтверждаются при биохимическом исследовании крови.

Довольно часто больные ПГА длительно наблюдаются у нефролога или уролога по поводу выявляемых изменений в общем анализе мочи: периодической умеренной протеинурии, гипоизостенурии. Клинически эти отклонения могут сопровождаться полиурией, никтурией и жаждой. Это проявления так называемой «калиопенической почки», или нефрогенного несахарного диабета, развивающегося, как было указано выше, вследствие снижения чувствительности эпителия собирательных трубочек к вазопрессину. Таким образом, в клинике ПГА преобладают три основных синдрома: сердечно-сосудистый, нервно-мышечный и почечный. Более половины больных ПГА имеют бессимптомное нарушение толерантности к углеводам, которое приблизительно у четверти пациентов достигает степени явного сахарного диабета, преимущественно легкого течения.

Диагностика. Точная диагностика ПГА на основании одних клинических признаков невозможна. Вероятность наличия данного синдрома необходимо иметь в виду при работе с любым пациентом, страдающим артериальной гипертензией. Основной упор в диагностике ПГА должен делаться на лабораторно-инструментальные методы исследования. Учитывая постоянное экономическое давление, которое испытывает система здравоохранения любой, и особенно нашей, страны, эти методы целесообразно применять в три этапа:

1) простой и недорогой скрининг, позволяющий достаточно обоснованно подозревать наличие у больного ПГА;

2) надежный метод подтверждения первичности, т. е. автономности гиперсекреции альдостерона;

3) топическая диагностика и дифференциальный диагноз отдельных форм ПГА с целью выработки оптимальной тактики лечения.

В ряде случаев это разделение достаточно условно. Тем не менее рассмотрим все группы методов по отдельности.

1. Методы скрининга.

Калий сыворотки крови. Этот показатель должен определяться у каждого больного с артериальной гипертензией при первичной постановке на учет, а также при стационарном обследовании независимо от наличия или отсутствия у врача подозрения на симптоматический генез артериальной гипертензии. Спонтанная гипокалиемия присутствует у большинства больных ПГА, однако может быть непостоянной и зависит от поступления в организм натрия, в связи с чем от 7 до 38 % пациентов могут иметь нормальный уровень калия. Чувствительность метода повышается до 90 % при кратковременной солевой нагрузке, повторных анализах. Специфичность данного признака — около 50 %.

Дальнейшему обследованию должны подвергаться больные, имеющие артериальную гипертензию в сочетании с одним из следующих признаков: спонтанная гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л; гипокалиемия менее 3 ммоль/л или трудности в поддержании нормального уровня калия с помощью приема препаратов калия или калийсберегающих средств на фоне обычных доз диуретиков; отсутствие нормализации уровня калия в течение 4 мес. после отмены диуретиков. Исследование калия сыворотки малоинформативно у больных ГПГА; у многих из них этот показатель находится в норме.

Активность ренина плазмы. Нормальный или повышенный уровень АРП у пациента, не принимающего мочегонные и гипотензивные препараты, практически исключает ПГА. Напротив, положительная диагностическая значимость данного критерия невысока. Большинство больных ПГА имеют базальную АРП менее 1,0 нг/мл/ч и стимулированную (ортостазом, ограничением натрия или приемом диуретиков) — менее 2 нг/мл/ч. К сожалению, до 20 % пациентов с

низкорениновой формой эссенциальной гипертензии также демонстрируют снижение АРП до 2 нг/мл/ч и менее.

Отношение альдостерон/АРП. Как ни парадоксально, определение альдостерона само по себе не является сколько-нибудь полезным в диагностике ПГА. У большинства больных ПГА содержание альдостерона плазмы в той или иной степени повышено, однако имеет место значительный перехлест между показателями у пациентов с ПГА и эссенциальной гипертензией. Существенно больше информации несет в себе отношение альдостерона плазмы (нг/дл) к АРП (нг/мг/ч). Значение этого отношения более 25 считается предположительным, а более 50 — диагностическим в отношении ПГА. Исследование более информативно после двухчасового пребывания в вертикальном положении. За 2—4 недели до исследования необходимо отменить блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ), за 6—8 недель — спиронолактон.

Проба с каптоприлом. У здоровых людей и больных эссенциальной гипертензией однократный прием каптоприла снижает опосредованную РАС секрецию альдостерона. У больных ПГА этого не происходит, так как продукция альдостерона автономна, а активность РАС подавлена.

Проба проводится на фоне диеты с произвольным содержанием натрия при условии восполнения уровня калия, в горизонтальном положении. Каптоприл назначается *per os* в дозе 25 мг. До и через 120 мин после приема каптоприла исследуется содержание альдостерона и АРП. Диагностическим является сохранение концентрации альдостерона после приема каптоприла на уровне 15 нг/дл и выше. Предполагается, что чувствительность метода выше, если в качестве критерия использовать отношение альдостерон/АРП. Его значение выше 50 после приема каптоприла свидетельствует о наличии ПГА, при этом чувствительность метода достигает 70—100 %, а специфичность — 90—100 %.

В качестве методов скрининга можно, с определенными оговорками, рассматривать также следующие тесты:

Суточная экскреция калия. У больных ПГА в большинстве случаев суточная экскреция калия превышает 30 ммоль/сут. Так же как и уровень калия в сыворотке, она зависит от поступления в организм натрия. Метод помогает подтвердить связь гипокалиемии с потерей калия почками. Важно, что в отличие от больных эссенциальной гипертензией, получающих диуретики, при гиперпродукции альдостерона (и других минералокортикоидов) экскреция калия остается более 30 ммоль/сут и после отмены мочегонных.

Проба со спиронолактоном (*верошпироном*). Традиционно эта проба проводится для подтверждения связи гипокалиемии с избыточной секрецией альдостерона. Больной, находящийся на диете с нормальным содержанием хлорида натрия (около 6 г/сут), в течение 3 дней получает антагонист альдостерона — верошпирон в дозе 100 мг 4 раза в день. Тест считается положительным при повышении концентрации калия сыворотки более чем на 1 ммоль/л по сравнению с исходным. Метод трудоемок, не дает информации о характере гиперальдостеронизма и, главное, препятствует проведению большинства других проб в ближайшие 1,5—2 мес.

2. Тесты, подтверждающие автономность гиперсекреции альдостерона.

В основе методов — подавление активности РАС и секреции альдостерона под влиянием солевой нагрузки или увеличения внутрисосудистого объема, которое закономерно наблюдается у здоровых людей и лиц с функциональным гиперальдостеронизмом и отсутствует при ПГА.

Суточная экскреция альдостерона. Определение экскреции альдостерона с мочой проводится на 4-й день после пребывания больного на диете с произвольным содержанием натрия в сочетании с дополнительным приемом *per os* 10—12 г NaCl в сутки. Экскреция альдостерона 14 мкг/сут и более при условии выделения с мочой натрия не менее 250 ммоль/л свидетельствует о наличии у пациента ПГА. Чувствительность и специфичность пробы высоки (96 и 93 % соответственно).

Инфузия изотонического солевого раствора. Больному проводится внутривенное введение физиологического раствора со скоростью 500 мл/ч в течение 4—6 ч. Перед началом процедуры и ежечасно до ее завершения определяются уровни альдостерона и кортизола в крови. Определение кортизола необходимо, чтобы убедиться, что уровень альдостерона не отражает стресс-опосредованный выброс АКТГ. О том, что тест информативен, должно свидетельствовать снижение кортизола на фоне инфузии. Диагностическим считается сохранение альдостерона плазмы в ходе пробы на уровне 10 нг/дл и более.

Обе пробы противопоказаны при тяжелой гипертензии, ретинопатии высоких степеней, застойной сердечной недостаточности, наличии инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе.

3. Диагностика отдельных форм ПГА.

В клинической практике наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между двумя основными формами ПГА: альдостеромой и идиопатическим гиперальдостеронизмом. Ситуация существенно осложняется наличием так называемых «неклассических вариантов» ПГА (см. с. 347). Поэтому данные интраскопических методов должны интерпретироваться только в совокупности с результатами ряда лабораторных методов и проб.

Прежде всего ИГА обычно отличается от АПА меньшей выраженностью клинических и лабораторных расстройств. Однако для надежного разграничения данных состояний используются специальные гормональные тесты.

Постуральная (*ортостатическая*) *проба.* После ночного сна у пациента берут кровь для определения альдостерона, АРП и кортизола. Забор крови повторяют после 2 ч пребывания больного в вертикальном положении (прогулка). У больных с альдостеромой наблюдается снижение концентрации альдостерона параллельно со снижением кортизола (так называемая аномальная ортостатическая реакция). В случае ИГА, напротив, происходит повышение секреции альдостерона также на фоне снижения кортизола. Проба обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (80—85 %). Недостатком ее можно считать высокий процент неинформативных результатов вследствие выброса АКТГ (до 32 %).

18-гидроксикортикостерон сыворотки крови. Соединение представляет собой промежуточный продукт биосинтеза альдостерона. Его содержание в сыворотке выше 100 нг/дл характерно для АПА, тогда как меньшие концентрации обычно выявляются при ИГА. Диагностическая точность метода довольно высока (80 % и более), однако необходимо помнить, что уровень 18-гидроксикортикостерона отражает скорее степень гиперальдостеронизма, чем его причину.

Экскреция с мочой тетрагидро-18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола. Суточная экскреция этих оксигенированных в 18-м положении производных кортизола у больных альдостеромой превышает 60 и 15 мкг/сут соответственно, в то время как при ИГА данные показатели не отличаются от показателей у здоровых людей. Причина — закономерно меньшая, чем в норме, степень дифференцировки клеток опухоли, которые обладают ферментативными свойствами как клубочковой, так и пучковой зон. При ИГА зональность коры надпочечников не нарушена. Данный тест обладает, пожалуй, наибольшей чувствительностью и позволяет диагностировать ГПГА.

С целью визуализации патологических изменений в надпочечниках используются следующие методы.

Компьютерная томография (*КТ*). Современные томографы со сканерами нового поколения и спиральной компьютерной томографической техникой позволяют локализовать поражения менее 1 см в диаметре. Чувствительность КТ в выявлении альдостером колеблется от 70 до 90 %, распространенность и относительная дешевизна делают ее методом выбора. Альдостеромы визуализируются в виде односторонних солитарных образований низкой плотности (0—10 единиц) диаметром в среднем 1,6—1,8 см. При ИГА надпочечники на КТ выглядят нормальными либо симметрично увеличенными, с узлами или без таковых.

Магнитно-резонансная томография (*МРТ*). Считается, что для диагностики ПГА данная методика не имеет преимуществ перед КТ и не заменяет ее. Вместе с тем информацию о тканевых характеристиках легче получить, используя именно это исследование. Возможно, что после введения новых методик получения изображения и стандартизации техники сканирования МРТ достигнет такой же чувствительности, как и КТ.

Сцинтиграфия надпочечников. Радиоизотопное сканирование или сцинтиграфия надпочечников с NP-59 (^{131}I-6β-йодметил-19-норхолестерол) могут быть полезными в случае неинформативности других методов визуализации. Данная методика позволяет различать односторонние поражения (чаще всего АПА) от двухсторонних (чаще — ИГА). Кроме того, с помощью сцинтиграфии можно дифференцировать выявленную при КТ крупную аденому от рака коры надпочечников (захват препарата раковыми клетками существенно нарушен). Латерализация, т. е. накопление радиоактивности с одной из сторон, выявляет наличие альдостеромы с точностью до 72 %.

Ультразвуковое исследование (*УЗИ*). Этот метод занимает довольно скромное место в диагностике ПГА, поскольку обладает меньшей разрешающей способностью и худшей воспроизводимостью результатов по сравнению с КТ и МРТ. Альдостерома при УЗИ выглядит как гипоэхогенное образование с четкой капсулой. Получение достоверной информации требует большого опыта и высокой квалификации УЗИ-специалиста.

Катетеризация надпочечниковых вен. Раздельное определение концентрации альдостерона в венозной крови, оттекающей от левого и правого надпочечника, обладает, пожалуй, набольшей чувствительностью и остается «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике АПА и ИГА. Методика требует отточенной техники катетеризации. В большинстве случаев концентрация альдостерона на стороне АПА превышает таковую с противоположной стороны в 10 и более раз. Диагностическая точность метода составляет 95 % и более при условии успешной катетеризации, но частота технических погрешностей может достигать 26 %. По причине риска развития тромбоза вен и кровоизлияния в надпочечники процедура, там где она доступна, используется только в случае несоответствия лабораторных данных результатам КТ или их неинформативности.

В практической работе для облегчения решения задач по диагностике гиперальдостеронизма может быть использован следующий алгоритм (рис. 5.6).

Редкие формы первичного ГПА. Отдельного обсуждения заслуживают особенности диагностики так называемых «неклассических» вариантов ПГА — альдостеронпродуцирующей ренинчувствительной аденомы (АПРА) и первичной гиперплазии надпочечника (ПГН), описанные E. G. Bigliery [et al.] в середине 1980-х годов. Эти клинические состояния представляют собой важное исклю-



Рис. 5.6. Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма:
УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; ЯМР-Т — ядерно-магнитно-резонансная компьютерная томография

чение из диагностических правил и по ряду признаков маскируются под ИГА. В случае нераспознания больные, имеющие возможность радикального хирургического лечения, могут неоправданно долго лечиться медикаментозно.

Альдостеронпродуцирующая ренинчувствительная аденома. Это необычный вариант АПА, встречающийся у 1,7—2,7 % больных ПГА. Заболевание отвечает всем лабораторным диагностическим критериям низкоренинового гиперальдостеронизма, а при КТ выявляется солитарная аденома одного из надпочечников. Вместе с тем ортостатическая проба обнаруживает реакцию, характерную для ИГА, а именно нарастание уровня альдостерона. Как правило, оказываются нормальными содержание 18-гидроксикортикостерона сыворотки крови и экскреция 18-оксипроизводных кортизола с мочой. Ускользания опухоли от влияния РАС при длительном наблюдении не отмечено. Причиной феномена АПРА может быть высокая степень дифференцировки опухолевых клеток, сохраняющих рецепторы к ангиотензину II.

Первичная гиперплазия надпочечника. Это еще одна редкая разновидность низкоренинового гиперальдостеронизма, связанная с односторонней автономной гиперплазией одного из надпочечников. Частота заболевания ПГН составляет 0,8—5,2 % от всех пациентов с ПГА. Морфология пораженного надпочечника характеризуется мелко- или крупноузловой гиперплазией, иногда с капсулами вокруг узлов. Результаты лабораторных тестов, напротив, полностью идентичны таковым при АПА: наблюдаются аномальная ортостатическая реакция альдостерона и повышение суточной экскреции тетрагидро-18-окси- и 18-гидроксикортизола. Причина заболевания до настоящего времени неясна.

Дифференциально-диагностические признаки АПА, ИГА и их «неклассических» форм суммированы в табл. 5.4.

Диагностика *глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма* представляет отдельную проблему, которая находится на стыке эндокринологии, педиатрии и генетики.

Заболевание имеет все характерные для ПГА клинические признаки, отличаясь от его более распространенных форм только детским или молодым возрастом дебюта АГ и метаболических расстройств. Поражаются, как правило, несколько членов семьи, что обусловлено аутосомно-доминантым типом наследования. Результаты гормональных исследований и проб подтверждают наличие ПГА и имеют в целом такую же направленность, как у больных синдромом Конна. УЗИ, КТ и МРТ, как правило, не выявляют патологических изменений в надпочечниках. До недавнего времени всем пациентам с подозрением на ГПГА (раннее начало, семейный анамнез, неизмененные надпочечники) проводилась проба с дексаметазоном — больной получал препарат в дозе 2 мг/сут в течение 2 дней с последующим определением суточной экскреции альдостерона. Поскольку выработка альдостерона при ГПГА целиком зависит от уровня АКТГ, то в ходе пробы происходит полное ее подавление. Использовалось также пробное лечение дексаметазоном (0,5—1 мг/сут) в течение 3—4 нед., которое в случае ГПГА дает отчетливое клиническое улучшение. Этот вариант не требует гормональных исследований, но обладает меньшей специфичностью.

Более точным и специфичным способом диагностики ГПГА является определение суточной экскреции тетрагидро-18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола, которая при данном заболевании повышена в десятки раз. В последние годы появилась возможность прямого генетического тестирования на предмет ГПГА (по образцам крови). Организовать тестирование можно, связавшись с недавно учрежденным в США Международным регистром ГПГА (International GRA registry).

Таблица 5.4

Дифференциальная диагностика форм ПГА

Диагностический тест	Аденома		Гиперплазия	
	АПА	АПРА	ИГА	ПГН
Ортостатическая проба (альдостерон плазмы после 2 ч пребывания в вертикальном положении)	Снижение или без изменений	Увеличение	Увеличение	Снижение или без изменений
18-гидроксикортикостерон сыворотки	> 100 нг/дл	> 100 нг/дл	< 100 нг/дл	> 100 нг/дл
Экскреция 18-гидроксикортизола	> 60 мкг/сут	< 60 мкг/сут	< 60 мкг/сут	> 60 мкг/сут
Экскреция тетрагидро-18-оксикортизола	> 15 мкг/сут	< 15 мкг/сут	< 15 мкг/сут	> 15 мкг/сут
Компьютерная томография надпочечников	Узел с одной стороны	Узел с одной стороны	Двусторонняя гиперплазия, ± узлы	Односторонняя гиперплазия, ± узлы
Катетеризация надпочечниковых вен	Латерализация	Латерализация	Нет латерализации	Нет латерализации

Примечание: АПА — альдостеронпродуцирующая аденома; АПРА — альдостеронпродуцирующая ренинчувствительная аденома; ИГА — идиопатический гиперальдостеронизм; ПГН — первичная гиперплазия надпочечника.

Первичный гиперальдестеронизм приходится дифференцировать от достаточного большого перечня заболеваний, которые сопровождаются АГ и гипокалиемией. Необходимо отметить, что практически все клинические состояния, напоминающие ПГА, легко исключаются, если использовать описанный нами систематический подход к диагностике низкоренинового гиперальдостеронизма.

Так, все случаи *вторичного гиперальдостеронизма,* который наблюдается при ренальных гипертензиях, злокачественном течении гипертонической болезни, выраженной застойной недостаточности кровообращения, циррозе печени, нефротическом синдроме, длительном лечении салуретиками, приеме эстрогенсодержащих контрацептивов, ренинсекретирующих опухолях почек и синдроме Бартера, отличаются от ПГА повышенной АРП, нормальным отношением альдостерон/АРП (< 25) и сниженной секрецией альдостерона в пробе с каптоприлом. В сомнительных случаях помогают пробы с солевой или объемной нагрузкой, которые демонстрируют сохраненную реактивность РААС в виде подавления секреции альдостерона ниже порогового уровня (< 14 мкг/сут в моче и < 10 нг/дл в плазме крови).

При низкорениновой форме эссенциальной гипертензии часть больных может иметь преходящую гипокалиемию, не стимулируемую ортостазом и приемом диуретиков АРП. Однако уровень альдостерона у этих пациентов, как правило, остается нормальным и снижается после приема каптоприла, инфузии изотонического раствора и на фоне диеты с повышенным содержанием соли.

Достаточно широк круг заболеваний, сопровождающихся сходной с ПГА клинической и лабораторной симптоматикой, но обусловленных гиперпродукцией не альдостерона, а различных других соединений, обладающих минералокортикоидной активностью. Все они характеризуются низким уровнем альдостерона плазмы. К ним относятся:

Рак коры надпочечников. Почти всегда сопровождается гиперкортицизмом смешанного генеза за счет массивной выработки опухолью глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов. Клиническая картина в основном соответствует той группе гормонов, которые продуцируются в наибольшем количестве. Гиперминералокортицизм при раке коры надпочечников обусловлен гиперпродукцией предшественников альдостерона: 11-дезоксикортикостерона (ДОК), кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона. В редких случаях опухоль выделяет также и альдостерон, однако гиперальдостеронизм в чистом виде практически не встречается. Компьютерная томография чаще всего обнаруживает крупное (более 4 см) или быстро растущее новообразование надпочечника. Таким образом, подозрение на рак коры надпочечников должно появиться, если на фоне клиники ПГА имеются также признаки гиперкортицизма (синдром Иценко — Кушинга) и (или) гиперандрогении (вирилизация). В таких ситуациях помимо обычной программы обследования показано определение ДОК и кортикостерона в крови. При сомнительной КТ-картине показано также сцинтиграфическое исследование с NP-59, которое в случае рака демонстрирует снижение накопления препарата на стороне опухоли.

Синдром Иценко — Кушинга также иногда сопровождается признаками избытка минералокортикоидов. Чаще всего подобные явления имеют место при синдроме эктопической продукции АКТГ, который обычно характеризуется наибольшей интенсивностью гиперпродукции кортизола.

Минералокортикоидная гипертензия наблюдается при некоторых врожденных дефектах синтеза стероидных гормонов.

Дефицит 11β-гидроксилазы приводит к нарушению синтеза глюко- и минералокортикоидов на уровне соответственно 11-дезоксикортизола и ДОК. Развивающийся при этом недостаток кортизола влечет за собой компенсаторное повышение АКТГ, но стимулируемый им стероидогенез протекает преимущественно по пути синтеза надпочечниковых андрогенов, а также 11-дезоксикортизола и ДОК. В результате происходит вирилизация больных женского пола и преждевременное половое развитие у мальчиков в сочетании с АГ, гипокалиемией, низким уровнем АРП и гонадотропинов.

Дефицит 17α-гидроксилазы приводит к нарушению превращения прогестерона и прегненолона в их 17α-гидроксипроизводное, которое является ключевой реакцией биосинтеза глюкокортикоидов и половых стероидов. Продукция минералокортикоидов не нарушается, а, напротив, усиливается под влиянием АКТГ. Синтез альдостерона в скором времени прекращается из-за подавления РАС, но продукция ДОК продолжается и приводит к АГ и гипокалиемии. Вследствие дефицита половых гормонов при мужском генотипе формируется мужской псевдогермафродитизм, а у девочек не развиваются вторичные половые признаки и менархе. В последнем случае до начала пубертата возможна ошибочная диагностика ГПГА на основании пробы с дексаметазоном, поэтому определение альдостерона и ДОК обязательно. АРП и уровень альдостерона при данном синдроме снижены, а секреция ДОК, АКТГ и гонадотропинов, напротив, повышена.

Дифференциальной диагностики с ПГА требуют еще два заболевания, которые мало известны практическим врачам и не всегда упоминаются в руководствах. Речь идет о синдроме мнимого избытка минералокортикоидов и синдроме Лиддла.

Синдром мнимого (кажущегося) избытка минералокортикоидов (*СМИМ*) характеризуется наличием АГ, низкой АРП и комплексом свойственных ПГА ме-

таболических расстройств. При этом не удается выявить гиперсекреции какого-либо из гормонов, обладающих минералокортикоидной активностью. Этиология заболевания некоторое время оставалась неясной, однако исследователи обращали внимание на существенное повышение отношения тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон (метаболиты соответствующих гормонов) в моче.

Сейчас известно, что данный синдром также относится к ферментопатиям, а именно представляет собой дефицит 11-гидроксистероиддегидрогеназы (11-ГСДГ). Именно этот фермент в норме защищает почки от влияния кортизола, обладающего не только глюкокортикоидным, но в равной степени и минералокортикоидным действием. При выпадении функции данного фермента кортизол начинает активно взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами дистальных отделов нефрона, вызывая задержку натрия, потерю калия и все связанные с этим симптомы. Недостаточность 11β-ГСДГ может быть врожденной (вследствие мутации соответствующего гена, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу) и проявляться тяжелыми расстройствами уже с детского возраста, а также приобретенной — вследствие длительного чрезмерного применения карбеноксолона (противоязвенный препарат), препаратов корня солодки (лакрицы) или некоторых сортов жевательного табака. Все перечисленные субстанции содержат глициризиновую кислоту, которая ингибирует 11β-ГСДГ. Приобретенная форма устраняется после отмены упомянутых веществ, хотя полное исчезновение симптомов может наступить в течение 4 мес. Наследственная форма может поддаваться коррекции дексаметазоном или спиронолактоном. Дифференциальной диагностике с ГПГА помогает определение альдостерона (при СМИМ он снижен) и экскреции с мочой тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона.

Синдром Лиддла — редкое семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется конституциональным повышением реабсорбции натрия и секреции калия в дистальных канальцах почек независимо от уровня глюко- и минералокортикоидов. Молекулярная основа синдрома — мутация гена, кодирующего β- или γ-субъединицу эпителиального амилорид- и триамтеренчувствительного натриевого канала, приводящая к тому, что последний остается постоянно открытым. В отличие от СМИМ дексаметазон и спиронолактон при синдроме Лиддла неэффективны; положительного результата можно добиться с помощью калийсберегающего диуретика триамтерена, который непосредственно влияет на транспорт натрия и калия в дистальных отделах нефрона.

Симптоматику, идентичную ПГА, может вызвать также бесконтрольное *экзогенное введение минералокортикоидных препаратов*. Это прежде всего ДОК и фторированные производные глюкокортикоидов (флудрокортизон, флупреднизолон), в том числе в составе различных кремов и мазей. Уровни альдостерона и АРП при этом снижены.

В заключение необходимо отметить, что причины гипокалиемии, взятой как отдельный симптом, могут быть чрезвычайно разнообразны, и их описание выходит за рамки данного руководства. Для получения более подробной информации рекомендуем обратиться к специальной литературе, посвященной нарушениям электролитного баланса.

Лечение ПГА, безусловно, зависит от этиологии синдрома. Тем не менее неотъемлемым компонентом любой лечебной тактики должна быть коррекция артериальной гипертензии и метаболических расстройств, и в первую очередь восстановление калиевого гомеостаза.

Попытки компенсировать гипокалиемию только за счет экзогенного введения препаратов калия заведомо обречены на неудачу, поскольку они быстро выводятся почками. Однако скорость секреции калия пропорциональна реабсорбции натрия, поэтому ограничение поступления натрия в организм помогает контролировать гипокалиемию. Больным назначается диета со строгим ограничением поваренной соли (< 2 г/сут).

Основой патогенетической терапии ПГА является назначение антагониста альдостерона — спиронолактона (верошпирон, альдактон). Дозировка его достаточно индивидуальна, эффективная доза в среднем составляет 200—400 мг/сут в 3—4 приема. Начальная доза должна быть меньшей (50 мг 2 раза в сутки с пищей) с дальнейшим быстрым увеличением до 150—200 мг/сут. Эффект препарата отсрочен, поэтому его оценивают через 5—7 дней и затем при необходимости повышают дозу (вплоть до 600 мг/сут).

Лечение спиронолактоном почти всегда приводит к нормокалиемии, но не у всех больных позволяет добиться нормализации АД. В этих случаях (только после нормализации уровня калия!) наиболее эффективным считается осторожное добавление к терапии салуретиков — гидрохлортиазида (25—50 мг/сут) или фуросемида (80—160 мг/сут).

До нормализации уровня калия определенным подспорьем в коррекции АД могут быть блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (крайне желательно — пролонгированные лекарственные формы) в дозе, эквивалентной 30—90 мг/сут нифедипина. Преимуществом этих препаратов перед другими вазодилататорами считается способность угнетать (в эксперименте) продукцию альдостерона и усиливать натрийурез.

Больным с доказанной альдостеромой показано оперативное лечение, которое, как правило, состоит в удалении опухоли. Операции должна обязательно предшествовать консервативная терапия в течение 1—3 мес. Она преследует двойную цель: во-первых, снижение риска оперативного вмешательства за счет коррекции артериальной гипертензии и метаболических расстройств и, во-вторых, уменьшение риска послеоперационного гипоальдостеронизма, поскольку этого времени обычно достаточно для реактивации подавленной РАС.

Непосредственные результаты хирургического лечения, как правило, обнадеживают — у большинства пациентов в считанные часы или дни стойко нормализуется обмен калия и снижается АД. У некоторых больных развивается преходящий гипоальдостеронизм (гипотония, слабость, ортостатические явления, склонность к гиперкалиемии), поэтому сразу после операции отменяют препараты калия и калийсберегающие диуретики. Явления гипоальдостеронизма могут сохраняться в течение 1—3 мес. и обычно не требуют назначения заместительной терапии минералокортикоидами.

Отдаленные результаты оперативного лечения, к сожалению, не так убедительны. Доля лиц, у которых артериальная гипертензия сохраняется либо рецидивирует, достаточно велика и достоверно превышает распространенность артериальной гипертензии в общей популяции. Отмечается определенная зависимость риска рецидива артериальной гипертензии от длительности заболевания до операции. По нашим данным, в отдаленные сроки после удаления альдостеромы повышенное АД могут иметь до 70—80 % больных. Патогенез резидуальной гипертензии сложен и может включать избыточную активацию РАС и неполноценность системы депрессорных простагландинов. Проведенные исследования также показали, что в отдаленные сроки после устранения гиперальдостеронизма со-

храняются признаки выраженного ремоделирования сердца и сосудов преимущественно в виде концентрической гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции (Шустов С. Б., Баранов В. Л., 1998). По предварительным данным, выявленные изменения с трудом поддаются медикаментозной коррекции.

Лечение ИГА составляет определенную проблему. Хирургическое лечение, даже в объеме субтотальной резекции гиперплазированных надпочечников, чаще всего не приводит к устранению гиперальдостеронизма. Врач (и пациент) становится перед нелегким выбором между двусторонней адреналэктомией, которая сама по себе является инвалидизирующей операцией, и постоянной медикаментозной терапией. Последняя считается более предпочтительной, но имеет весьма существенный недостаток, связанный с побочными эффектами спиронолактона. К сожалению, препарат не обладает 100 %-ной селективностью действия и проявляет антагонизм не только к альдостерону, но и по отношению к половым стероидам. В результате у мужчин при длительном лечении могут развиваться эректильная дисфункция, снижение либидо и гинекомастия, а у женщин — нарушения менструальной функции. Нередко возникают желудочно-кишечные расстройства, отчасти связанные с необходимостью принимать большое количество таблеток (до 16—24 в сут).

Альтернативой спиронолактону может быть амилорид (10—30 мг/сут в 2 приема) или триамтерен (до 300 мг/сут в 2—4 приема). Эти препараты обычно лучше переносятся и легко устраняют гипокалиемию, однако для контроля над артериальной гипертензией чаще, чем при лечении спиронолактоном, приходится использовать дополнительные медикаменты. Это уже упоминавшиеся салуретики и антагонисты кальция. Кроме того, исходя из гипотезы о гиперчувствительности клеток клубочковой зоны коры надпочечников к изменениям активности РАС, оправдано применение ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II.

«Неклассические» варианты ПГА при условии правильной диагностики хорошо поддаются оперативному лечению. В случае АПРА требуется удаление аденомы надпочечника. При ПГН обычно достаточно резекции гиперплазированного надпочечника. Накопленный в этом отношении опыт невелик, однако случаев рецидива ПГА не наблюдалось.

Патогенетической терапией при ГПГА является назначение дексаметазона с целью подавления АКТГ-зависимой гиперпродукции альдостерона. Дозировка препарата подбирается индивидуально и должна быть минимально достаточной для устранения гипокалиемии. Если этого недостаточно для контроля также и над артериальной гипертензией, может потребоваться дополнительный прием гипотензивных препаратов. Детям во избежание развития кушингоида и задержки роста назначают более слабые и короткодействующие препараты (преднизон или гидрокортизон) в минимальных эффективных дозах. Необходимо также наблюдение педиатром, имеющим опыт в области глюкокортикоидной терапии.

Следует отметить, что при ГПГА достаточно эффективно и традиционное медикаментозное лечение (диета, спиронолактон, диуретики, гипотензивные препараты). Убедительных данных о преимуществе того или иного подхода к терапии ГПГА ввиду редкости этого заболевания пока нет.

Собственный опыт и обзор литературных данных по проблеме диагностики и лечения ПГА показывает, что современная клиническая медицина имеет для этого достаточно большие возможности. Возникающие проблемы зачастую связаны с формальным подходом к повсеместно декларируемому тезису о необходимости исключать симптоматический генез в каждом случае АГ, а также с ис-

пользованием устаревших представлений и методов диагностики. Необходимые гормональные исследования зачастую недоступны в связи с низким спросом на них со стороны практических врачей.

5.6. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома — опухоль хромаффинной ткани надпочечниковой или вненадпочечниковой (параганглиомы) локализации, продуцирующая и секретирующая в кровь катехоламины — норадреналин, адреналин и дофамин.

По мнению ряда авторов (Арабидзе Г. Г., 1992), катехоламинпродуцирующие опухоли, исходящие из мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой хромаффинной ткани, правомочно называть хромаффиномами, различая среди них доброкачественные (феохромоцитомы) и злокачественные (феохромобластомы).

Впервые заболевание было описано в 1886 г., а термин «феохромоцитома» предложил Pick для обозначения опухолей, клетки которых окрашивались солями хрома в темный цвет (*phaios* — темный, *chroma* — цвет, *kytos* — полость, *oma* — опухоль).

Распространенность. Истинная распространенность хромаффином не установлена. Феохромоцитомы встречаются гораздо чаще, чем диагностируются.

По мнению одних авторов (Кушаковский М. С., 1983), частота хромаффином в общей популяции составляет 1 случай на 10 000 населения, однако другие исследователи (Sheps S. G. [et al.], 1990) считают, что заболеваемость составляет 1—2 случая на 100 000 населения в год.

Значительное число исследований посвящено изучению частоты феохромоцитомы среди больных, страдающих артериальной гипертензией. Так, по данным НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН РФ, феохромоцитома выявляется у 0,6 % больных артериальной гипертонией (Арабидзе Г. Г., 1992). Одни авторы (Потапова Г. Н. [и др.], 1987) приводят более низкие (0,1—0,5 %), а другие (Shapiro B., 1989) — более высокие цифры (0,5—1 %) о частоте феохромоцитом среди больных артериальной гипертензией. М. И. Балаболкин (2002) указывает, что феохромоцитома является причиной повышения артериального давления в 0,4—0,6 % всех случаев артериальной гипертонии. Некоторая разноречивость полученных результатов, вероятно, объясняется различными подходами исследователей к диагностике артериальной гипертензии.

Что касается статистики патологоанатомических исследований, то хромаффиномы выявляются, по одним данным, с частотой от 0,011 до 0,25 % (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992), по другим — 0,3 % случаев аутопсий (Sheps [et al.], 1990). Имеются указания (Благосклонная Я. В. [и др.], 2004), что в половине случаев феохромоцитома диагностируется лишь посмертно.

Развитие заболевания возможно в возрасте от 3 мес. до 90 лет (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992), однако наиболее часто (60 %) феохромоцитомы возникают в возрастной группе от 20 до 50 лет (Дедов И. И., 1995). Небольшое преобладание женщин в группах больных феохромоцитомами, возможно, связано с более частой диагностикой этого заболевания во время беременности. В отдельных случаях (10 %) феохромоцитомы прослеживаются в нескольких поколениях одной семьи (Ansari A. N., 1985). Следует отметить, что по аутосомно-доминантному типу наследуются и такие заболевания, как синдром множест-

венных эндокринных неоплазий IIа (синдром Сиппла) и IIб типов, в состав которых входит феохромоцитома (Старкова Н. Т., 1991; Medeiros L. J. [et al.], 1985). S. G. Sheps [и др.] (1990) отмечают, что 10 % всех феохромоцитом диагностируется у детей. Причем среди детей от 5 до 10 лет преобладают мальчики, тогда как среди детей старшего возраста — девочки (Старкова Н. Т., 1991).

В 85—90 % случаев продуцирующая катехоламины опухоль хромаффинной ткани локализуется в мозговом веществе надпочечников (Дедов И. И., 1995). Вненадпочечниковые феохромоцитомы чаще всего расположены по ходу брюшной аорты (более 90 %), затем в органе Цуккеркандля (5 %) — втором по величине после надпочечников коллекторе хромаффинной ткани, расположенном спереди от брюшной аорты в области нижней мезентериальной артерии, в грудной полости (2 %), в области головы и шеи (0,1 %), а также в почечном, надпочечниковом, аортальном и гипогастральном нервных сплетениях, межпредсердной перегородке, почке, простате, мочевом пузыре, поджелудочной железе, селезенке, матке, аппендиксе и печени, т. е. практически во всех органах, где имеются хромаффинные клетки (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992; Кушаковский М. С., 1983; Переверзев А. С. [и др.], 1989). В большинстве случаев выявляется одна опухоль, при этом чаще отмечается поражение правого надпочечника. В 10 % случаев надпочечниковые феохромоцитомы двусторонние (Shapiro B. [et al.], 1989). Г. Г. Арабидзе [и др.] (1992) отмечают, что множественные вненадпочечниковые феохромоцитомы значительно чаще встречаются у детей (35—39 %), чем у взрослых (7—13 %).

Менее 10 % опухолей хромаффинной ткани являются злокачественными (Кушаковский М. С., 1983; Scully R. E. [et al.], 1988). Феохромобластомы отличаются выраженным инфильтративным ростом. Для них характерно лимфогенно-гематогенное метастазирование (Старкова Н. Т., 1991). Метастазы в другие органы встречаются редко. Известно также (Ansari A. N., 1985), что вненадпочечниковые феохромоцитомы малигнизируются значительно чаще надпочечниковых, при этом около 42—43 % вненадпочечниковых феохромоцитом имеют признаки злокачественного роста. В большинстве случаев хромаффиномы имеют размер 2—5 см и массу около 70 г, однако встречаются большие опухоли, достигающие 3—5 кг веса и 25—40 см в диаметре.

Этиология и патогенез. Вопросы этиологии и патогенеза феохромоцитом до настоящего времени окончательно не ясны. Полагают, что к возникновению опухолей хромаффинной ткани могут приводить различные нарушения гормонального равновесия в организме (например, длительное введение СТГ или эстрогенов). К возникновению гиперфункции симпатоадреналовой системы в ряде случаев могут приводить различные диэнцефальные нарушения.

В литературе приводятся сведения, указывающие на семейно-наследственный характер заболевания. Наследственное происхождение опухоли определяется геном доминантного типа. Для семейных форм феохромоцитом более характерно двустороннее поражение и более высокая частота малигнизации. Наследственная природа заболевания подтверждается доказанным сочетанием феохромоцитом с заболеваниями четко установленного наследственно-хромосомного генеза. Характерными примерами могут служить: синдром множественной эндокринной неоплазии IIа (синдром Сиппла) — сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и паратиреоидной аденомы; синдром множественной эндокринной неоплазии IIб (синдром Горлина) — сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, паратиреоидной аденомы, невромы слизистых, ганглионевромы желудочно-кишечного тракта и

патологии мышц и скелета; сочетание хромаффиномы с нейрофиброматозом (синдром Реклингхаузена); наличие у больного феохромоцитомы, ангиоматоза сетчатки и гемангиобластомы мозжечка (синдром Хиппеля — Линдау); сочетание феохромоцитомы с врожденной кожной ангиомой тройничного нерва, менингеальной ангиомы и ангиомы сосудистой оболочки глаз (синдром Стерджа — Вебера).

Главным фактором, приводящим к развитию клинических проявлений болезни, признается воздействие значительного избытка катехоламинов на большинство органов и систем организма. В основе механизма действия катехоламинов лежит их способность, связываясь с адренорецепторами на мембране клетки, воздействовать на внутриклеточные ферментные системы: аденилатциклазу — цАМФ и гуанилатциклазу — цГМФ. Возможно, гиперсекреция катехоламинов опухолью хромаффинной ткани связана с повышением активности энзима тирозингидроксилазы, которая не тормозится допамином и норадреналином в процессе их увеличенного синтеза. В ряде тканей адреналин и норадреналин действуют по-разному. Это обусловлено наличием в тканях различных (α_1, α_2, β_1, β_2)-рецепторов. α-Рецепторы преобладают в сосудах кожи, почек, кишечника, трабекулах селезенки, а β-рецепторы — в сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц.

Бурное развитие молекулярной биологии позволило к настоящему времени идентифицировать как минимум девять подтипов адренергических рецепторов: пять для α и четыре для β. Вопрос о функциональном значении каждого из этих подтипов рецепторов до настоящего времени окончательно не решен. Эффекты, опосредованные различными адренергическими рецепторами на различные ткани, неодинаковы (табл. 5.5).

Классификация. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), гиперфункция мозгового слоя надпочечников имеет шифр Е 27.5 и включает гиперплазию мозгового слоя надпочечников и катехоламиновую гиперсекрецию мозгового слоя надпочечников и катехоламиновую гиперсекрецию.

По течению заболевания выделяют:

1) *бессимптомное;*
2) *типичное,* с повышением артериального давления;
— пароксизмальная форма (кризовые подъемы АД);
— постоянная форма (постоянно повышенное АД);

Таблица 5.5

Адренергические реакции некоторых тканей (Kettyle W. M., Arky R. A., 2001)

Орган или ткань	Рецептор	Эффект
Сердце	β_1	Увеличение сократимости
		Увеличение частоты сердечных сокращений
Кровеносные сосуды	α_1	Вазоконстрикция
	β_2	Вазодилатация
Бронхиолы	β_2	Дилатация
Почки	β_1	Увеличение секреции ренина
Печень	α, β_2	Усиление гликогенолиза и глюконеогенеза
Клетки островков поджелудочной железы	α_2	Уменьшение секреции инсулина
	β_2	Увеличение секреции инсулина
Жировая ткань	α, β_2	Усиление липолиза
Кожа	α	Увеличение потоотделения

— смешанная форма.

3) *атипичное*:

— гипотоническая форма;

— в сочетании с гиперкортицизмом.

По тяжести течения выделяют:

— легкое (редкие кризы или бессимптомная форма);

— средней тяжести (частое развитие кризов, отсутствие осложнений);

— тяжелое (наличие осложнений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, азотвыделительной функции почек, вторичного сахарного диабета).

По локализации:

1) надпочечниковые:

— односторонние;

— двусторонние (10—15 %);

2) вненадпочечниковые:

— в паравертебральных симпатических ганглиях;

— внутри- и внеорганные скопления хромаффинной ткани;

— хемодектомы (внутреннее ухо, *glomus capotis*);

По морфологическому строению:

— *доброкачественное* (трабекулярный, альвеолярный, дискомплексированный и смешанный типы);

— *злокачественное* (по признакам атипии, сосудистой и капсулярной инвазии — встречаемость 65 %; по признакам метастазирования и инвазии в окружающие органы — встречаемость 5 %);

— *мультицентрическое* (результат тотального генетического поражения мозгового вещества надпочечников).

Клиника. При обследовании больного могут быть выявлены симптомы, которые должны насторожить врача в отношении возможного наличия у пациента опухоли хромаффинной ткани. К таким симптомам относятся стойкая артериальная гипертензия, кризовое течение артериальной гипертензии, наличие артериальной гипертензии у детей, сочетание стойкого повышения артериального давления с сахарным диабетом, новообразования в области надпочечников, лихорадка неясной этиологии, а также наличие у ближайших родственников больного полиэндокринопатий.

Клиническая картина заболевания весьма разнообразна и обусловлена гиперсекрецией катехоламинов и избыточной стимуляцией адренорецепторов. Известно свыше 80 различных симптомов, характерных для этого заболевания. Вместе с тем в пользу объективных признаков избытка катехоламинов говорят такие симптомы, как потливость, тахикардия, общее возбуждение, чувство тревоги, страх смерти, тремор конечностей, повышение артериального давления, ортостатическая гипотония, различные нарушения ритма сердца, бледность кожи лица и туловища, несоответствие роста весу (худые), синдром Рейно, расширение зрачков.

Характер и особенности течения заболевания определяются влиянием ряда факторов. К ним относятся степень функциональной активности, размеры опухоли, ее локализация и гормоны, преимущественно синтезируемые опухолью. Необходимо отметить, что помимо катехоламинов феохромоцитомы могут секретировать целый ряд биогенных аминов (инсулин, паратгормон, вазоактивные кишечные пептиды, гистамин, ренин и т. д.). Однако их роль и значение в формировании клинических проявлений феохромоцитомы до настоящего времени не установлена.

Различные симптомы феохромоцитомы встречаются со следующей частотой: головная боль — у 72—92 % больных, потливость — у 60—70, жалобы на сердцебиение наблюдаются у 51—73, раздражительность — у 35—40, похудание — у 40—70, гастралгии — у 22—48, тошнота, рвота — у 26—43 и у 15—38 % больных наблюдается слабость. Гораздо реже наблюдаются такие симптомы, как нарушение зрения, ощущение жара, полидипсия, полиурия, одышка, парестезии, приливы, головокружение, судороги, шум в ушах. Вместе с тем ведущее место среди симптомов опухолей хромаффинной ткани занимает артериальная гипертензия. Повышение артериального давления наблюдается у 75,8—100 % больных феохромоцитомой (Левина Л. И., 1989). По своей форме артериальная гипертензия у больных хромаффиномой не однородна.

Выделяют три варианта артериальной гипертензии у больных с опухолями из клеток хромаффинной ткани: пароксизмальный, постоянный и смешанный. Пароксизмальный вариант наблюдается у трети больных феохромоцитомой; он характеризуется гипертоническими кризами с богатой вегетативной симптоматикой, развивающейся на фоне нормотензии. Причем в 20 % случаев приступы осложняются нарушениями сердечного ритма — предсердной и желудочковой экстрасистолией, ускоренными автоматическими ритмами из атриовентрикулярного соединения с атриовентрикулярной диссоциацией, желудочковой тахикардией и даже фибрилляцией желудочков (Кушаковский М. С., 1983).

В 26 % случаев у больных постоянно имеют место высокие цифры артериального давления. При этом варианте гипертензии изредка возможно дальнейшее повышение артериального давления, сопровождающееся ухудшением состояния больного, однако в этих случаях отсутствует клиническая картина феохромоцитарного криза.

Наиболее часто (44 %) у больных хромаффиномой встречается смешанный вариант гипертензии, который характеризуется постоянно повышенным артериальным давлением, на фоне которого периодически происходит развитие типичных катехоламиновых кризов. При этом величина подъема АД достигает в ряде случаев критического уровня.

Л. И. Левина (1989) отмечает, что в тех случаях, когда феохромоцитома секретирует только дофамин или только адреналин, заболевание может протекать с нормальным артериальным давлением. М. С. Кушаковский (1983) приводит данные о неоднородности гемодинамической характеристики артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой. По мнению автора, в основе повышения АД при постоянном варианте гипертензии лежит значительное увеличение общего и удельного периферического сосудистого сопротивления, а объем циркулирующей крови и показатели сердечного выброса снижены примерно на 30 % по сравнению с должными величинами. При пароксизмальном и смешанном вариантах повышение артериального давления возникает как за счет вазоконстрикции, вызывающей увеличение периферического сопротивления, так и за счет усиления работы сердца под влиянием β-адренергических воздействий, что приводит к увеличению разовой и минутной производительности сердца (Калинин А. П. [и др.], 1982; Levenson J. A. [et al.], 1980).

Поскольку в основе патогенеза феохромоцитомы лежит увеличение продукции катехоламинов опухолью, гемодинамические изменения определяются сочетанным воздействием норадреналина, адреналина и дофамина на сердечно-сосудистую систему. Феохромоцитома может продуцировать адреналин, норадреналин и дофамин, однако чаще опухоль секретирует первые два гормона (Ара-

бидзе Г. Г. [и др.], 1992), причем преимущественно норадреналин (Scully R. E., 1988).

Вместе с тем известно, что у больных феохромоцитомой, расположенной в надпочечниках, значительно повышено содержание как норадреналина, так и адреналина и дофамина в плазме крови и моче (Goldstein D. S. [et al.], 1986; Huemer G. [et al.], 1988). Избирательная секреция опухолью дофамина при нормальном уровне адреналина и норадреналина, по мнению ряда авторов (Scully R. E., 1988; Tippett P. A. [et al.], 1986), считается свойственной злокачественным феохромоцитомам. Иногда помимо катехоламинов феохромоцитома секретирует соматостатин, АКТГ-подобное вещество, различные пептиды, серотонин, что приводит к развитию атипичной клинической картины и изменению уровня АД (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992). В литературе имеется разноречивая информация относительно взаимосвязи между величиной феохромоцитомы и уровнем катехоламинов в крови и моче. Так, ряд авторов (Stenstrom G. [et al.], 1985) сообщают о наличии положительной корреляции между массой опухоли и экскрецией катехоламинов и ванилилминдальной кислоты, а B. Shapiro [и др.] (1984) не смогли установить зависимости между размерами феохромоцитомы и уровнем катехоламинов.

Решающее значение в возникновении артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой принадлежит характеру и типу секреции катехоламинов опухолью, для которых существенное значение имеют процессы накопления и освобождения катехоламинов в ткани опухоли, а также инактивация катехоламинов (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992). Представления о патогенезе АГ складываются на основе исследований, показавших, что все физиологические эффекты катехоламинов объясняются их действием через два типа рецепторов. Адреналин оказывает возбуждающее действие преимущественно на α_2- и β_2-адренорецепторы, при этом наблюдается учащение ритма, увеличивается сердечный выброс и значительно возрастает систолическое АД. Норадреналин оказывает преимущественное действие на α_1- и β_1-адренорецепторы, что способствует урежению частоты сердечных сокращений, а изменений сердечного выброса практически не наблюдается. При этом отмечается значительное повышение как систолического, так и диастолического артериального давления (Милославский Я. М. [и др.], 1971).

Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие о влиянии на уровень АД и клиническую картину дополнительных факторов. Прежде всего это возможность секреции опухолью помимо катехоламинов других гормонов, которые могут регулировать секрецию норадреналина, адреналина и дофамина тканью феохромоцитомы (Bouloux P.-M. G. [et al.], 1986; Mannelli M. [et al.], 1986), а также оказывать прямое воздействие на системный кровоток (Fraser R. [et al.], 1989). Среди других факторов необходимо отметить изменение чувствительности α- и β-адренергических рецепторов, включение ренин-ангиотензиновой системы (Donker A. J., 1984; Wyrzykowski B. [et al.], 1985), нарушения регуляции АД на уровне центральной нервной системы, а также снижение функций депрессорной системы (Арабидзе Г. Г. [и др.], 1992; Яковлев Г. М. [и др.], 1990). Изменение секреции вазоактивных гормонов во время катехоламиновых кризов исследовано недостаточно.

Среди симптоматических артериальных гипертензий эндокринного генеза феохромоцитома наиболее часто сопровождается грозными нарушениями гемодинамики, нередко ведущими к внезапной смерти (Трофимов В. М. [и др.],

1988). Известно, что поражение сердечной мышцы при высоком уровне циркулируюших в крови катехоламинов проявляется недостаточностью кровообращения различной степени тяжести, вплоть до развития в отдельных случаях отека легких (Elian D. [et al.], 1993), возникновением инфаркта миокарда и тяжелых возвратных желудочковых аритмий (Jessurun C. R. [et al.], 1993; McNeill A. J. [et al.], 1992). Прогрессированию сердечной недостаточности, по мнению Л. И. Левиной (1989), способствует развитие миодистрофического кардиосклероза. Кроме того, несомненную роль в развитии сердечной недостаточности у больных феохромоцитомой играет ухудшение диастолической релаксации миокарда вследствие внутриклеточного накопления кальция (Удельнов М. Г. [и др.], 1977; Panagia V. [et al.], 1985).

Хроническая гиперкатехоламинемия закономерно ведет к развитию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности значительных изменений в миокарде. При этом на электрокардиограмме часто имеют место признаки хронической коронарной недостаточности, выявляются смещение сегмента $S-T$, отрицательный зубец T, могут регистрироваться нарушения ритма в виде синусовой тахикардии, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, миграции водителя ритма. Однако относительно функционального состояния миокарда при опухолях, исходящих из хромаффинных клеток, высказываются различные точки зрения.

По данным F. M. Fouad-Tarazi [et al.] (1992), изучавших состояние сердечной мышцы у больных феохромоцитомой, гипертрофия миокарда наблюдалась лишь у части больных; она не отличалась по своим функциональным характеристикам от таковой при гипертонической болезни и не зависела от уровня катехоламинемии и величины артериального давления. По мнению авторов, в развитии гипертрофии левого желудочка у больных феохромоцитомой помимо катехоламинов и артериальной гипертензии участвует ряд других факторов. Вместе с тем нельзя исключить того, что отсутствие корреляции между содержанием катехоламинов и массой миокарда левого желудочка (как в ряде случаев и само наличие корреляции), возможно, связано с неизбежными неточностями, возникающими при выполнении М-модального эхокардиографического исследования в вычислении массы миокарда.

Л. И. Левина (1989) отмечает, что катехоламины активно влияют на метаболизм миокарда, приводя к развитию миокардиодистрофии, вплоть до возникновения катехоламиновых некрозов. При этом причинами развития миокардиодистрофии, по ее мнению, являются угнетение у больных феохромоцитомой функций митохондрий, выраженное разобщение дыхания и фосфорилирования, а также усиление гликогенолиза, что ведет к снижению обеспечения миокарда кислородом. Адренергическая стимуляция повышает напряжение миокарда, систолический градиент давления в полостях желудочков сердца, и при длительном воздействии избытка катехоламинов сердце начинает работать в режиме преимущественно изометрической гиперфункции. Результатом подобного воздействия гиперкатехоламинемии на сердечную мышцу является развитие гипертрофии миокарда, особенно выраженной у больных с длительно существующей хромаффиномой и постоянной артериальной гипертензией. Несомненно, заслуживают внимания указания Л. И. Левиной (1989) на возможную причастность гиперсекреции катехоламинов к развитию гипертрофической кардиомиопатии. Это положение в определенной степени подтверждается результатами исследований A. Frustaci

[и др.] (1991), в которых изменения, выявляемые при эндомиокардиальной биопсии, описываются как «катехоламиновая кардиомиопатия».

Дополнительный вклад в развитие изменений миокарда, по-видимому, может вносить также и диффузный коронароспазм, возникающий на фоне катехоламинового криза (Yamanaka O. [et al.], 1994), хотя биохимических и ультраструктурных подтверждений этого предположения до настоящего времени не найдено (Frustaci A. [et al.], 1991). На наш взгляд, представляют интерес попытки объяснить изменения сердечно-сосудистой системы у больных хромаффиномой с биохимических позиций. Так, A. Frustaci [et al.] (1991) высказывают предположение, что в качестве биохимического механизма повреждения миокарда при феохромоцитоме может рассматриваться рецепторно-опосредованная внутриклеточная перегрузка ионизированным кальцием. Наряду с гипертрофией при тяжелой катехоламиновой миокардиодистрофии возникают участки некроза миокардиальных волокон, так называемые «катехоламиновые некрозы». При этом на месте участков некроза развивается фиброз, который может иметь очаговый или диффузный характер. Развитию подобных изменений у больных феохромоцитомой способствует повреждение мелких сосудов, особенно миокарда, что приводит к нарушению микроциркуляции.

Данные литературы о частоте развития атеросклероза у больных феохромоцитомой носят противоречивый характер. Так, выраженный атеросклероз аорты и коронарных сосудов у больных хромаффиномами наблюдается лишь в единичных случаях, в то же время, по мнению ряда авторов (Кушаковский М. С., 1983), атеросклеротическое поражение сердца и сосудов у этой категории больных отмечается часто.

Ведущим симптомом в клинической картине феохромоцитомы является также нарушение ритма сердца (Левина Л. И., 1989). В основе нарушений сердечного ритма лежит выраженное аритмогенное действие адреналина, приводящее к потере калия миокардиальной клеткой. При суточном мониторировании ЭКГ у больных с опухолями хромаффинной ткани наиболее часто выявляются синусовая тахикардия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а нередко и миграция водителя ритма (Старкова Н. Т., 1991).

В результате гиперпродукции катехоламинов развиваются обменные нарушения. Характерным примером может служить развитие у больных феохромоцитомой нарушений углеводного обмена различной степени — от нарушенной толерантности к глюкозе вплоть до развития диабета. Нарушения углеводного метаболизма являются следствием увеличения глюконеогенеза и торможения секреции инсулина избытком адреналина.

На прогноз и течение заболевания значительное влияние оказывают осложнения, достаточно часто наблюдаемые у больных феохромоцитомой. Наиболее опасным осложнением считается феохромоцитарный криз. Среди других возможных осложнений, существенно отягощающих течение заболевания, необходимо выделить инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, шок, фатальные нарушения ритма, тяжелую сердечную недостаточность, почечную недостаточность, а также гипертоническую энцефалопатию, расслаивающуюся аневризму аорты и ишемический колит. При постоянно повышенном артериальном давлении у больных закономерно развиваются гипертоническая ретинопатия и нейроретинопатия, нефросклероз с последующим присоединением хронической почечной недостаточности.

Наиболее тяжелым осложнением клинического течения феохромоцитомы является катехоламиновый криз, встречающийся примерно у 10 % больных. К отличительным признакам феохромоцитарного криза относится внезапное начало и окончание. Как правило, развитие феохромоцитарного криза происходит спонтанно. В качестве провоцирующих факторов могут выступать психоэмоциональные или физические нагрузки, резкое переохлаждение или травматическое воздействие на опухоль. Криз заканчивается так же быстро, как и начинается. Артериальное давление нормализуется. Иногда завершение криза сопровождается профузным потоотделением и непроизвольным мочеиспусканием.

Другой отличительной чертой криза является развитие так называемого состояния «неуправляемой гемодинамики», характеризующегося беспорядочной сменой гипер- и гипотензивных состояний, не поддающихся какой-либо терапии. Третьей особенностью является бурная вегетативная окраска приступов, часто сопровождающаяся повышением температуры. Больные отмечают сердцебиение и чувство нехватки воздуха, одышку, похолодание и влажность кистей и стоп, приливы, тошноту, рвоту, боли в груди и животе, парестезии и судороги. Повышение артериального давления сопровождается сильными головными болями, тахикардией, потливостью, нарушениями зрения, выраженным беспокойством, чувством страха, раздражительностью, побледнением или покраснением лица, нередко лейкоцитозом и гипергликемией. Частота кризов у больных феохромоцитомой может быть различной. Частота пароксизмов колеблется от частых (несколько раз в день или в неделю) до редких (один раз в месяц и реже). Продолжительность кризового подъема АД существенно варьирует от нескольких минут до нескольких часов. В среднем длительность приступа составляет около 15—30 мин, однако имеются указания о значительно более продолжительном (до суток) повышении артериального давления. Несвоевременное проведение неотложных медицинских мероприятий, направленных на купирование гипертензивного синдрома, блокаду катехоламинов и адренорецепторов, может привести к смерти больного, которая наступает вследствие кровоизлияния в мозг, фатальных нарушений ритма сердца или острой сердечной недостаточности с отеком легких или мозга.

Диагностика. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее чувствительными и высокоспецифическими симптомами, свидетельствующими в пользу феохромоцитомы, являются головная боль, учащенное сердцебиение и потливость. При этом пароксизмальные повышения артериального давления у пациентов с опухолями хромаффинной ткани часто сопровождаются бледностью кожных покровов, выраженным беспокойством и чувством страха.

Диагностика феохромоцитомы помимо характерной клинической картины включает лабораторные исследования и топическую диагностику. На этапе лабораторной диагностики используется определение адреналина, норадреналина, дофамина и метанефринов (биологически неактивные продукты метилирования адреналина и норадреналина) в суточной моче, метанефринов в разовой порции мочи, экскреции с мочой ванилилминдальной кислоты (конечного продукта метаболизма адреналина и норадреналина) и экскреции ванилилминдальной кислоты в трехчасовой порции мочи после криза. При сборе мочи на катехоламины следует выполнять ряд правил. Моча должна собираться в темную посуду, а для стабилизации катехоламинов при комнатной температуре используется консервант. В связи с тем что наиболее распространенным методом определения

содержания катехоламинов в моче является флюорометрический метод, в день сбора мочи и в предшествующие дни необходимо избегать употребления продуктов (морковь, свекла, бананы, цитрусовые и т. д.) и лекарств (поливитамины, тетрациклин и т. д.), содержащих флюоресцирующие вещества. Особое значение придается исследованию уровня катехоламинов в плазме крови. При феохромоцитоме величина вышеупомянутых показателей существенно превышает норму.

Среди неспецифических показателей, косвенно указывающих на наличие феохромоцитомы, следует выделить гипергликемию, нейтрофильный лейкоцитоз, умеренный эритроцитоз (следствие стимуляции гиперкатехоламинемией секреции эритропоэтинов почками), глюкозурию. Следует отметить, что подобные лабораторные сдвиги чаще наблюдаются в течение первых 3 ч после криза.

В сомнительных случаях для правильной диагностики заболевания необходимо проведение специальных проб. При пароксизмальной форме гипертензии выполняются следующие пробы: проба с гистамином, с тирамином, с глюкагоном, с клофелином и с пентолонием. При наличии у больного постоянной формы гипертензии используется проба с фентоламином.

Проба с гистамином. Все стимуляционные пробы, применяемые в диагностике феохромоцитомы, основаны на способности препаратов либо стимулировать секрецию катехоламинов (гистамина, тирамина, глюкагона) опухолью, либо блокировать периферическое вазопрессорное действие этих соединений (фентоламина, тропафена). Непременным условием для проведения теста с гистамином является исходно нормальное артериальное давление.

Пациент при проведении пробы находится в горизонтальном положении. После измерения артериального давления внутривенно вводится 0,05 мг гистамина, растворенного в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. В течение четверти часа после введения препарата ежеминутно измеряют величину артериального давления.

После введения гистамина (первые 30 с) показатели артериального давления могут снижаться, однако в дальнейшем отмечается их рост. Увеличение цифр на 60/40 мм рт. ст. против исходных в течение первых 4 мин после введения препарата позволяет предполагать наличие у больного феохромоцитомы. В случае чрезмерного повышения артериального давления больному необходимо немедленно внутривенно ввести α-адреноблокаторы — фентоламин или тропафен.

Проба с тирамином. Тест проводится в тех же условиях, что и пробы с гистамином и глюкагоном. Внутривенно обследуемому вводится 1 мг тирамина. Повышение систолического давления на 20 мм рт. ст. и более в течение 2 мин после введения препарата позволяет предполагать наличие феохромоцитомы у обследуемого. В последнее время тесты с гистамином и тирамином практически не проводятся в связи с тем, что могут представлять реальную опасность для жизни больного.

Проба с глюкагоном. Тест основан на способности глюкагона стимулировать секрецию катехоламинов опухолью с последующим развитием пароксизма. Утром натощак пациенту, находящемуся в горизонтальном положении, измеряется артериальное давление (исходные показатели не должны превышать норму!), после чего внутривенно вводят 0,5 или 1 мг глюкагона. Величина арильного давления оценивается каждые 30 с в течение 10 мин.

См. пробу с гистамином.

Проба с клонидином. Проба применяется для дифференциальной диагностики гипертонической болезни и феохромоцитомы и основана на способ-

ности клонидина снижать тонус симпатической нервной системы, уменьшая таким образом уровень норадреналина в крови. В отличие от здоровых людей и больных гипертонической болезнью у пациентов с феохромоцитомой не наблюдается снижения содержания норадреналина в плазме крови, поскольку секреция катехоламинов этой опухолью не регулируется нервной системой.

Желательно за неделю до теста отменить все лекарственные средства. В день проведения пробы больной должен исключить курение и употребление кофе. Для избежания гипотензивных реакций пациент за 30—60 мин до начала исследования принимает горизонтальное положение и сохраняет его в процессе проведения пробы. Утром натощак (8—12 ч голодания) обследуемый принимает перорально 0,3 г клонидина (клофелина). Взятие крови для определения уровня норадреналина осуществляется до и через 3 ч после приема препарата.

У здоровых людей и у лиц с гипертонической болезнью секреция норадреналина после приема клонидина значительно снижается, а у больных феохромоцитомой изменения уровня норадреналина в крови не происходит. Проба противопоказана беременным женщинам.

Клофелин-глюкагоновая проба (Grossman E. [et al.], 1991). Проведение этой пробы целесообразно лишь больным с незначительно повышенным базальным уровнем катехоламинов в плазме крови. Больному до и через 3 ч после приема 0,3 мг/кг клофелина (клонидина) производится забор крови для определения плазменной концентрации катехоламинов. Затем вводится 1 мг глюкагона и через 2 мин повторно исследуется содержание катехоламинов в плазме крови. Эффекты от введения клонидина и глюкагона описаны выше, при описании соответствующих проб. Клонидин снижает, а глюкагон повышает содержание норадреналина в плазме крови.

Проба с пентолонием. Проба с пентолония тартратом (блокатором передачи нервных импульсов на преганглионарном уровне) достаточно проста. Пентолония тартрат принимается внутрь в дозе 2,5 мг. До и после введения препарата исследуется содержание катехоламинов. У больных с феохромоцитомой содержание катехоламинов не изменяется, поскольку феохромоцитома не имеет преганглионарной иннервации.

Проба с α-адреноблокаторами — фентоламином или тропафеном. Эти пробы проводятся при артериальном давлении не ниже 160/110 мм рт. ст.

Проба с фентоламином. Проба проводится при артериальном давлении не ниже 160/110 мм рт. ст. Больному, находящемуся в горизонтальном положении, трижды измеряется АД. Затем внутривенно вводят 5 мг фентоламина. Далее измеряют артериальное давление каждую минуту в течение 5 мин. Снижение артериального давления в течение 5 мин на 40/25 мм рт. ст. и более по сравнению с исходными значениями позволяет заподозрить у больного наличие феохромоцитомы.

Проба с тропафеном. Проба проводится в горизонтальном положении пациента. Тест противопоказан при артериальном давлении ниже 160/100 мм рт. ст. Два раза подряд с интервалом в 15 мин измеряются показатели артериального давления. Затем в течение 5—10 с внутривенно вводят 1 мл 1 % либо 2 % раствора тропафена. После введения препарата показатели артериального давления оцениваются каждую минуту в течение 5 мин. У больных феохромоцитомой артериальное давление снижается более чем на 50/30 мм рт. ст. по сравнению с исходным.

Необходимо отметить, что после проведения проб с фентоламином и тропафеном возможно развитие ортостатического коллапса. В связи с этим необходимо, чтобы больные в течение 1,5—2 ч после проведения теста продолжали находиться в горизонтальном положении.

На этапе топической диагностики для определения локализации опухоли применяются методы ультразвуковой диагностики, компьютерная томография, магнитно-резонансная компьютерная томография, сцинтиграфия с метайодбензилгуанедином и исследование содержания катехоламинов в надпочечниковых венах.

С целью облегчения диагностического поиска у больных с подозрением на наличие феохромоцитомы может быть использован следующий алгоритм, приведенный на рис. 5.7. Дифференциальную диагностику феохромоцитомы необходимо проводить с различными состояниями, сопровождающимися повышением артериального давления — нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью и симптоматическими артериальными гипертензиями; болезнями, при которых имеются нарушения углеводного обмена; мигренью; состояниями, сопровождающимися пароксизмальными формами тахикардии, диффузным токсическим зобом, диэнцефальным синдромом; проявлениями климактерического синдрома; инсультом; преходящей ишемией мозга; энцефалитом; неврозами; психозами и другими тревожными состояниями. Опухоли хромаффинной ткани необходимо дифференцировать с раком надпочечников, фибросаркомой легочной артерии, нейробластомой и ганглионевромой, нейрофиброматозом, порфирией, столбняком, карциноидом, отравлениями свинцом. Симптомы, требующие исключения феохромоцитомы, могут развиться у наркоманов на фоне приема амфетаминов или кокаина.

Лечение. Радикальным методом лечения феохромоцитомы является хирургическое удаление опухоли (адреналэктомия). Оперативные вмешательства по поводу феохромоцитомы относятся к разряду наиболее сложных.

При наличии у больного неоперабельной опухоли проводится радиоизотопное лечение метайодбензилгуанидином в больших дозах или комбинированное лечение радиоизотопными и химиопрепаратами (циклофосфамидом, винкристином, дакарбазином и др.).

Учитывая, что операционная летальность составляет 3 % и более, особое внимание необходимо уделять правильной предоперационной подготовке больных. Предоперационная подготовка включает в себя нормализацию артериального давления и других гемодинамических показателей. Для этого назначается курсовая терапия α-адреноблокаторами длительного действия. Используются либо инфузии феноксибензамина (0,5 мг/кг массы тела больного в 250 мл 5 % раствора глюкозы в течение 2 ч), либо феноксибензамин или празозин внутрь по 10—15 мг 3—4 раза в день. Начальная суточная доза феноксибензамина 10 мг, затем она увеличивается до 0,5—1 мг/кг массы тела.

Следующий этап предоперационной подготовки осуществляется на фоне созданной надежной блокады α-адренорецепторов и заключается в назначении небольших доз β-блокаторов при наличии у пациента тахикардии 100—120 в минуту. В среднем суточная пероральная доза обзидана должна составлять около 40—60 мг. Имеются сообщения об успешном использовании ингибитора биосинтеза катехоламинов — α-метилпаратирозина. Альфа-метилпаратирозин рекомендуется назначать с дозы 250 мг каждые 6 ч, затем дозу необходимо увеличить на 250—500 мг/сут, иногда до 4 г/сут. В среднем препарат принимается в

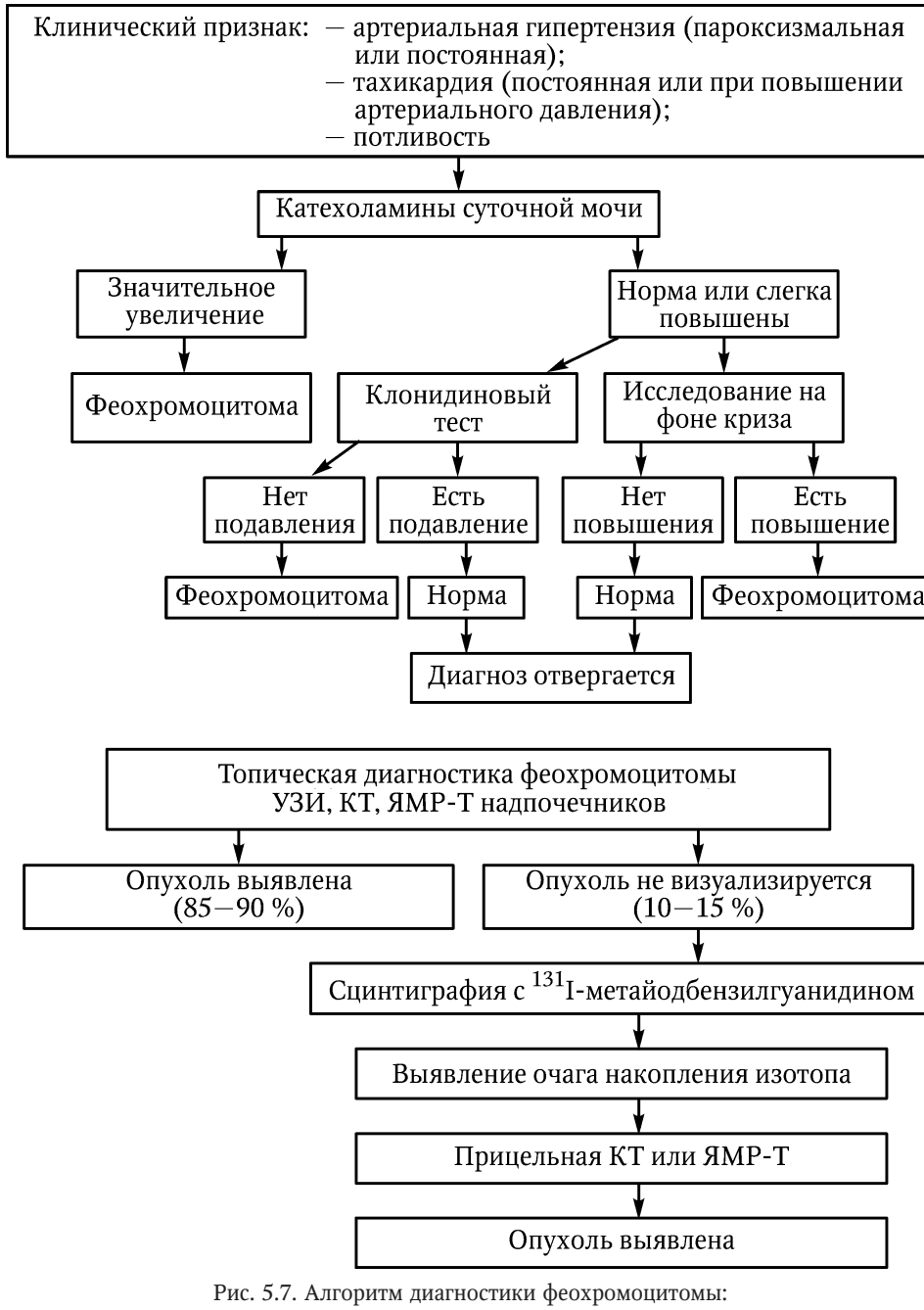


Рис. 5.7. Алгоритм диагностики феохромоцитомы:
УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; ЯМР-Т — ядерно-магнитно-резонансная томография

дозе 1—2 г/сут. За 5 дней до операции вместо препарата длительного действия феноксибензамина назначается быстродействующий фентоламин (реджитин).

Мероприятия, проводимые непосредственно перед операцией, направлены на создание психического покоя и нормализацию сна больных путем назначения седативных и снотворных препаратов. Под контролем центральной гемодинамики внутривенно капельно вводят 1 л плазмозаменителей, что позволяет увеличить ударный и сердечный индексы во избежание послеоперационной гипотонии. При наличии явлений недостаточности кровообращения используется кардиотонизирующая терапия. Мониторирование артериального давления и электрокардиографию необходимо проводить до, в процессе и после оперативного лечения с целью профилактики тяжелых коллаптоидных состояний. В послеоперационном периоде следует предусмотреть мероприятия, направленные на профилактику нарушений ритма, надпочечниковой недостаточности и преходящей гипогликемии. Развитие последней связывают с относительным избытком инсулина, возникающим как следствие резкого снижения концентрации катехоламинов.

В случае развития у больного феохромоцитарного криза лечебные мероприятия необходимо проводить в условиях реанимационного отделения. Для купирования криза могут использоваться фентоламин, тропафен, празозин, нитропруссид натрия и лабеталол. Основными направлениями терапии криза являются купирование гипертензии, создание блокады катехоламинов и адренорецепторов, а также мероприятия, направленные на устранение возможных осложнений (отека легких, коллапса, отека мозга, стенокардии и т. д.) Фентоламин вводят внутривенно струйно или капельно 5—10 мг, в случае отсутствия эффекта — повторно, затем проводят инфузию из расчета 2—3,5 мкг/кг/мин (максимально 60 мг), после чего назначают нитропруссид натрия (1—6 мкг/кг массы тела/мин) или лабеталол. Празозин (адверзутен, минипресс) назначают по 5 мг и повышают дозу до 20 мг/сут. Использование обзидана возможно на фоне блокады из расчета 1 мг/мин внутривенно, но не более 10 мг. Из препаратов симптоматической терапии применяют сердечные гликозиды, диуретики, нитраты.

После купирования криза каждые 2 или 4 ч вводятся адренолитики (в зависимости от динамики давления) в течение суток. Затем переходят на пероральный прием адренолитиков, которые не отменяют до операции (феноксибензамин (дибенцилин) по 20—40 мг в день, а также празозин (минипресс) по 2—5 мг 2—3 раза в день или лабетолол по 200—600 мг 2 раза в день под контролем артериального давления).

Необходимо отметить, что в литературе имеются разноречивые данные об отдаленных результатах радикального удаления феохромоцитомы. Так, по мнению авторов (Левина Л. И., 1989; Шептуха А. И., 1975), оперативное лечение приводит к выздоровлению больных. Однако анализ единичных работ (Краснов Л. М. [и др.], 1991; Шустов С. Б., 1993), посвященных отдаленным результатам хирургического лечения феохромоцитомы, свидетельствует об ином. По данным С. Б. Шустова (1993), у 61 % больных сохраняется артериальная гипертензия. Сведения относительно влияния радикального хирургического удаления опухоли на состояние сердца также противоречивы. Имеются сообщения о быстрой нормализации клинических, электрокардиографических и эхокардиографических нарушений со стороны миокарда после хирургического лечения (Elian D. [et al.], 1993; Nanda A. S. [et al.], 1995; Quezado Z. N. [et al.], 1992). Однако эти сведения не вполне согласуются с результатами проспективных иссле-

дований. В частности, T. Denolle [и др.] (1993) контролировали гемодинамику и состояние миокарда больных в течение двух лет после оперативного лечения феохромоцитомы и наблюдали лишь незначительное уменьшение степени гипертрофии левого желудочка масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) снизилась на 5 % от исходной, которое не коррелировало со степенью снижения величины артериального давления. При этом исследователи отмечали заметное увеличение конечного диастолического размера левого желудочка, что, по их мнению, следует расценивать как начальные проявления концентрического ремоделирования миокарда.

К аналогичным выводам пришли B. Dabrowska [и др.] (1990), которые при обследовании пациентов с феохромоцитомой на фоне в целом благоприятного для больных восстановления физиологического циркадианного ритма артериального давления выявили увеличение в 2 раза частоты желудочковых аритмий в отдаленном периоде после радикального хирургического лечения хромаффином.

Под наблюдением Y. Ishizuka [et al.] (1988) находились 35 больных, оперированных по поводу феохромоцитомы. При этом средний срок обследования от момента операции составлял 10,1 ± 1,2 года. Авторами установлено, что только у 10 человек (28,5 %) не отмечалось жалоб на состояние здоровья, а у 6 больных имелась стабильная гипертензия.

По данным Г. Н. Потаповой [и др.] (1987), у 13,6 % больных после удаления феохромоцитомы отмечается резидуальная артериальная гипертензия. Одной из возможных причин гипертонии, по мнению авторов, является постоянная гиперфункция юкстагломерулярного аппарата на фоне гипертонического ангиосклероза.

Эти данные согласуются с результатами исследований ряда авторов (Stenstrom G. [et al.], 1988), которые в течение нескольких лет наблюдали 64 больных, оперированных по поводу феохромоцитомы. У 11 из них (17 %) выявлена стабильная артериальная гипертензия, причем только у 8 человек артериальное давление удалось нормализовать с помощью обычных антигипертензивных средств. У 3 пациентов артериальная гипертензия носила злокачественный характер и не поддавалась медикаментозной терапии. У части больных в различные сроки после удаления феохромоцитомы сохранялись признаки поражения сердечной мышцы, а среди оперированных больных в возрасте старше 50 лет только у нескольких пациентов не выявлено симптомов поражения миокарда.

Таким образом, следует полагать, что пациенты, успешно прооперированные по поводу феохромоцитомы, нуждаются в длительном динамическом наблюдении и лечении у кардиолога, которое должно быть направлено в первую очередь на коррекцию АД, а вопросы, касающиеся механизмов развития нарушений со стороны сердечной мышцы, подлежат дальнейшей разработке.

Прогноз. В случае радикального удаления опухоли и отсутствия гормонально-активных метастазов прогноз, как правило, благоприятный.

5.7. ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Все опухоли надпочечников принято классифицировать в зависимости от их гормональной активности. Выше были описаны гормонально-активные опухоли, сопровождающиеся избыточной секрецией кортизола (синдром Иценко — Кушинга), альдостерона (альдостерома) и катехоламинов (феохромоцитома). Кроме вышеописанных к гормонально-активным опухолям надпочечников

относятся вирилизирующие (андростерома), феминизирующие и злокачественные (рак) опухоли коры надпочечников. Возможно метастазирование в надпочечники злокачественных опухолей другой локализации. Прежде всего к ним относятся первичный рак легких, рак молочной и щитовидной желез, толстой кишки; меланома и лимфома. Среди гормонально-неактивных образований надпочечников целесообразно выделять кисты и псевдокисты, лимфомы, липомы, миелолипомы, ганглионевромы, нейрофибромы, гамартомы, нейробластомы и тератомы. Вместе с тем необходимо отметить, что ряд опухолей (рак коры надпочечников, нейробластома) на основании своей гормональной активности могут быть отнесены как к той, так и к другой группе.

5.7.1. Андростерома

Андростерома — гормонально-активная вирилизирующая опухоль сетчатой зоны коры надпочечников, характеризующаяся избыточной секрецией андрогенов. Вирилизирующие опухоли коры надпочечников преимущественно локализуются в одном из надпочечников, однако в ряде случаев могут располагаться в забрюшинном пространстве, по ходу семенных канатиков или в яичниках.

Распространенность. Вирилизирующие опухоли коры надпочечников относятся к числу довольно редких опухолей. Среди всех опухолей надпочечников на долю андростеромы приходится около 3 %. Вместе с тем имеются указания (Калинин А. П., Майстренко Н. А., 2000), что частота вирилизирующих опухолей в Северо-Западном регионе России составляет 5—7 случаев на 100 000 населения.

Андростеромы примерно в 2 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин. Как правило, ими страдают женщины репродуктивного возраста. Значительно реже наличие вирилизирующей опухоли диагностируют у детей, преимущественно на первом году жизни.

Некоторые из вирилизирующих опухолей являются злокачественными. Литературные сведения о частоте злокачественных андростером существенно варьируют и колеблются в пределах от 6 до 60 %. При этом злокачественные опухоли, как правило, имеют значительно бóльшие размеры и нередко метастазируют в легкие, печень или другие органы.

Вопросы этиологии и патогенеза андростером лежат в области общих вопросов онкологии. Андростеромы далеко не всегда продуцируют в избытке только андрогены. Достаточно часто помимо андрогенов опухолью продуцируются другие гормоны, например глюкокортикоиды. В этих случаях говорят о смешанных (кортикоандростерома) опухолях, а в клинической картине имеются признаки не только вирилизации, но и гиперкортицизма.

Клиника. Клиническая картина заболевания определяется вирилизирующим и анаболическим действием андрогенов. При этом характер проявлений болезни определяется не только степенью функциональных нарушений, но и во многом длительностью существования опухоли.

При развитии заболевания в допубертатном возрасте клиническая картина во многом сходна с врожденной вирилизирующей гиперплазией коры надпочечников. Существенно помочь в разграничении этих состояний помогает тот факт, что явления вирилизации у больных андростеромой носят приобретенный характер и могут появляться в постнатальном периоде, тогда как при врожденной вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников дефекты биосинтеза кортикостероидов возникают в период внутриутробного развития и выявляются уже при рождении.

Наличие андростеромы у детей приводит к раннему физическому и половому развитию. Затем рост ребенка резко замедляется в результате раннего окостенения эпифизарных хрящей. Больные отличаются низким ростом и мускулистостью. Наличие андростеромы у мальчиков проявляется симптомами преждевременного полового созревания в виде раннего оволосения лобка, не соответствующего возрасту увеличения наружных половых органов, при этом яички нередко гипотрофичны.

У девочек вирилизирующие опухоли коры надпочечников сопровождаются формированием низкого и грубого тембра голоса, явлениями гипертрихоза, появлением угрей на коже лица и туловища, ростом волос на лобке, маскулинизацией с увеличением клитора, отсутствием увеличения роста молочных желез.

Развитие болезни у взрослых мужчин заподозрить достаточно сложно в связи с тем, что симптомы вирилизации протекают незаметно.

У женщин клинические проявления андростеромы заключаются в появлении гирсутизма, огрублении тембра голоса, нередко алопеции, олиго- или аменореи, андрогенной дерматопатии, инволюции молочных желез, увеличении клитора и атрофии матки.

Диагностика. Диагноз андростеромы основывается на характерной клинической картине, основу которой составляет вирильный синдром, данные лабораторной и топической диагностики. Среди лабораторных показателей имеют значение резкое повышение экскреции 17-КС с мочой и дегидроэпиандростерона в плазме крови. При проведении пробы с дексаметазоном скорость и количество секретируемых андрогенов не меняется. Женщины с подозрением на гиперандрогению должны обязательно пройти осмотр у гинеколога для оценки состояния клитора, который у пациенток с вирилизирующими опухолями коры надпочечников гипертрофирован или вирилен. Для визуализации опухоли оптимальным считается использование УЗИ, КТ или МР-томографии.

Андостеромы следует дифференцировать от синдрома поликистозных яичников, врожденной вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников, маскулинизирующих опухолей яичников и опухоли яичка, ложного гермафродитизма, синдрома преждевременного полового созревания, синдрома и болезни Иценко — Кушинга с вирильными проявлениями. Наличие у женщины явлений гирсутизма при сохраненном менструальном цикле делает сомнительным диагноз андростеромы.

Синдром поликистозных яичников нередко сочетается с ожирением, нарушением менструальной функции и выявляется в молодом возрасте. При этом наблюдается умеренный гирсутизм. Для синдрома поликистозных яичников не характерны изменение тембра голоса и симметричная потеря волос в андрогензависимых зонах, преимущественно височно-теменной области (андрогенная алопеция).

Для разграничения андростеромы и врожденной вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников имеет значение наличие или отсутствие вирильного синдрома при рождении.

Клиническая картина маскулинизирующих опухолей половых желез (арренобластома, лейдигома и др.) нередко напоминает клиническую картину при андростероме и проявляется аналогичными гормональными сдвигами. Определяющим в дифференциации этих состояний является выявляемая при проведении топической диагностики опухоль в области яичников.

Опухоль яичка, развивающаяся у мальчиков из клеток Лейдига, также сопровождается похожей на андростерому клинической картиной. Выявление су-

щественного увеличения одного яичка при объективном обследовании является решающим при проведении дифференциального диагноза.

При ложном гермафродитизме в отличие от андростеромы вторичные половые признаки формируются значительно позже — в период полового созревания.

При синдроме преждевременного полового созревания уровень секреции гонадотропинов соответствует таковому для юношей в пубертатном периоде, а при андростероме содержание гонадотропинов в крови заметно снижено.

В ряде случаев у больных с патологическим гиперкортицизмом могут иметь место проявления вирильного синдрома той или иной степени выраженности, однако в отличие от больных андростеромой в клинической картине пациентов с синдромом Иценко — Кушинга доминируют симптомы, свойственные избытку кортикостероидов.

Лечение. Основным видом лечения андростеромы является хирургическое удаление опухоли (адреналэктомия). Специальной предоперационной подготовки, как правило, не требуется. При наличии метастазов операция сочетается с рентгено- и химиотерапией (хлодитан, амиглютамид и др.).

Прогноз. При своевременном проведении радикального оперативного лечения по поводу доброкачественной андростеромы прогноз благоприятный. Определение прогноза заболевания у детей во многом определяется тем, насколько рано и своевременно диагностирована опухоль. Развитие необратимых изменений телосложения в случаях поздней диагностики заболевания существенно ухудшает прогноз.

5.7.2. Феминизирующие опухоли коры надпочечников

К феминизирующим опухолям коры надпочечников принято относить новообразования, вырабатывающие избыточное количество эстрогенов. Подобного рода опухоли встречаются крайне редко. В подавляющем большинстве случаев феминизирующие опухоли (кортикоэстромы) являются злокачественными. Диагностика феминизирующих опухолей у женщин существенно затруднена сложностью выявления синдрома повышенной феминизации. Поэтому в структуре заболевания примерно половина случаев феминизирующих опухолей приходится на взрослых мужчин, а другая на детей. Представителем феминизирующих опухолей, исходящих из пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, является кортикоэстрома.

Этиология и патогенез. Заболевание окончательно не изучено. В основе его клинических проявлений лежит избыток эстрогенов. У детей избыток эстрогенов способствует раннему физическому развитию и преждевременному половому созреванию у девочек и отставанию в половом развитии у мальчиков. В ряде случаев опухолью помимо эстрогенов продуцируются глюкокортикоиды и в клинической картине отмечается появление симптомов, характерных для гиперкортицизма.

Клиника. При наличии у взрослых мужчин феминизирующей опухоли больные отмечают изменение тембра голоса, уменьшение и даже прекращение роста волос на лице, перераспределение подкожной жировой клетчатки по женскому типу, увеличение грудных желез, исчезновение полового влечения и снижение потенции. Размеры полового члена и предстательной железы, как правило, не изменяются, но развивается атрофия яичек и в ряде случаев олигоспермия.

Феминизирующая опухоль коры надпочечников у мальчиков проявляется прежде всего гинекомастией. Размер полового члена и яичек может соответство-

вать возрасту, и лишь на поздних стадиях возможно отставание в половом развитии. Кроме того, диагностируется преждевременное созревание костной ткани.

У девочек избыточная секреция эстрогенов вызывает развитие симптомов преждевременного полового созревания в виде появления раннего и ускоренного роста организма, менструаций, оволосения лобка, увеличения молочных желез и наружных половых органов. Вышеописанные симптомы сопровождаются преждевременным созреванием костей скелета.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании характерных симптомов феминизации организма и подтверждается результатами лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторные исследования показывают снижение уровня гонадотропинов в крови и их выделение с мочой. Выделение эстрогенов с мочой повышено. Если опухолью продуцируются не только эстрогены, возможно повышение содержания 17-кетостероидов и дегидроэпиандростерона.

Дифференцировать феминизирующие опухоли необходимо от синдрома Клайнфельтера, синдрома Иценко — Кушинга и состояний, сопровождающихся явлениями гинекомастии (гиперфункция щитовидной железы, заболевания печени). Появление гинекомастии может быть обусловлено приемом ряда препаратов, например таких, как резерпин или наперстянка. Для синдрома Клайнфельтера в отличие от феминизирующей опухоли коры надпочечников характерно наличие патологического кариотипа 47 XXY и полового хроматина в клетках слизистой оболочки полости рта. Уровень гонадотропинов в крови и их экскреция с мочой повышены. В пользу синдрома Иценко — Кушинга свидетельствуют клинические (центрипитальное ожирение, стрии, повышение АД и т. д.) и лабораторные (повышение кортизола, результаты функциональных проб и т. д.) проявления гиперкортицизма.

Лечение. Больные подлежат оперативному лечению, которое позволяет достичь уменьшения гинекомастии, восстановления потенции, либидо и сперматогенеза. В тех случаях, когда установлено, что опухоль помимо эстрогенов продуцирует глюкокортикоиды, необходимо предусмотреть профилактические мероприятия, направленные на предупреждение возможного развития адреналового криза в процессе операции или в раннем послеоперационном периоде, в связи с имеющимися в этом случае атрофическими изменениями второго надпочечника.

Прогноз. При условии своевременной ранней диагностики и радикальности хирургического лечения, отсутствия метастазов прогноз может быть благоприятным.

5.7.3. Злокачественные опухоли коры надпочечников

Среди злокачественных опухолей коры надпочечников наиболее часто приходится сталкиваться с раком коркового слоя и нейробластомой.

Карцинома коры надпочечников

Из злокачественных опухолей надпочечников наиболее распространенным новообразованием является рак коркового слоя. Считается, что распространенность заболевания составляет примерно 0,02—0,04 % среди всех злокачественных опухолей человека и в общей популяции встречается в среднем у 3 человек на 2 млн населения. По мнению И. И. Дедова [и др.] (2000), частота новых случаев карциномы коры надпочечников составляет 1 на 1,7 млн в год, а среди всех

случаев смерти от злокачественных опухолей доля карциномы надпочечников составляет 0,2 % случаев.

Необходимо отметить, что объемные образования в надпочечниках могут быть обусловлены метастазированием опухолей различных локализаций. Так, при проведении патологоанатомических исследований среди общего числа умерших от злокачественных опухолей у 22 % были обнаружены метастазы в надпочечниках. Среди новообразований, метастазирующих в надпочечники, прежде всего необходимо выделить рак щитовидной железы, бронхов, меланому и злокачественные лимфомы.

Среди карцином встречаются гормонально-активные и гормонально-неактивные опухоли. Считается, что примерно три четверти опухолей не вызывает гормональных нарушений. При этом независимо от гормональной активности карцинома коры надпочечников остается высокозлокачественной опухолью. Выделяют разные стадии карциномы надпочечников, которые необходимо отражать в диагнозе (табл. 5.6). Сообщается, что заболевание чаще встречаются у мужчин, преимущественно в возрасте от 50 до 70 лет. Размеры опухоли могут существенно варьировать и не позволяют судить о ее злокачественности. В литературе описаны злокачественные образования размерами как менее 2,5 см, так и более 6 см. При наличии гормонально неактивной опухоли диаметром более 4—5 см необходимо исключить злокачественное новообразование. С этой целью необходимо выполнение ЯМР-Т с оценкой возможного инвазивного роста.

Вопросы этиологии и патогенеза рака коры надпочечников относятся к числу общих проблем онкологии.

Клиника. Клинические проявления заболевания обычно выявляются поздно. Больные при этом предъявляют самые разнообразные жалобы на слабость, тошноту, иногда рвоту, снижение массы тела, боли в животе различной локализации. К моменту появления жалоб опухоль достигает больших размеров. В результате длительного бессимптомного течения уже при первичном обращении к врачу примерно у трети больных опухоль возможно пропальпировать, а при углубленном обследовании уже имеются отдаленные метастазы в легких, печени, костях или головном мозге. Если карцинома надпочечников гормонально активна, то, как правило, выявляется автономная гиперсекреция глюкокортикоидов, сопровождающаяся развитием симптомов тотального гиперкортицизма.

Диагностика. Основное значение в диагностике придается визуализации опухоли и возможных метастазов с помощью УЗИ, КТ и ЯМР-Т. При подозре-

Таблица 5.6

Онкологическая классификация карциномы коры надпочечника

Стадия	TNM-классификация
1	T1 N0 M0
2	T2 N0 M0
3	T3 N0 M0 или T1—T3 N1 M0
4	T1—T3 N0 — N1 M1

T1 — опухоль до 5 см в диаметре;
T2 — опухоль более 5 см;
T3 — опухоль с локально-инфильтративным ростом;
N1 — поражение регионарных лимфатических узлов;
M1 — наличие отдаленных метастазов

нии на гормональную активность опухоли выполняются соответствующие гормональные исследования функционального состояния надпочечников.

Лечение. Карцинома коры надпочечников подлежит оперативному лечению. Наличие метастазов опухоли не является противопоказанием к хирургическому лечению. При наличии неоперабельной опухоли проводится химиотерапия (лизодрен).

Прогноз при карциноме надпочечника в подавляющем большинстве случаев неблагоприятный.

Нейробластома

Нейробластома — злокачественная солидная опухоль надпочечников, развивающаяся преимущественно в детском возрасте, состоящая из симпатогониев и симпатобластов и нередко продуцирующая катехоламины.

В структуре злокачественных солидных опухолей у детей нейробластома по частоте распространения прочно занимает второе место, уступая лишь опухолям головного мозга. Нейробластомы происходят из клеток нервного гребешка и локализуются либо в надпочечниках (примерно треть от общего числа), либо по ходу симпатического ствола. Наиболее часто заболевают дети в возрасте от 1 до 5 лет. Считается, что у детей младшего детского возраста нейробластома отличается крайне злокачественным течением. Более чем у половины больных уже при первичном обследовании выявляются отдаленные метастазы в печени, коже и костях. Вместе с тем имеются указания (Lavin N., 1994) на возможность спонтанного регресса опухоли при условии ее возникновения на первом году жизни.

Из клинических проявлений заболевания могут наблюдаться повышение температуры тела, отсутствие аппетита, снижение массы тела, анемический синдром. В тех случаях, когда имеет место гормональная активность опухоли, в клинической картине заболевания отмечаются симптомы, свойственные гиперкатехоламинемии.

Диагностика заболевания основана на использовании методик, позволяющих визуализировать опухоль и ее метастазы. Помимо КТ и ЯМР-Т используются рентгенография органов грудной клетки, экскреторная урография, ангиография и сцинтиграфия костей и печени. Кроме того, при постановке диагноза важное значение имеет проведение гормональных исследований. Среди них наибольшее распространение получило определение конечного продукта тканевого метаболизма адреналина и норадреналина ванилилминдальной кислоты и конечного продукта метаболизма дофамина гомованилиновой кислоты.

Лечебная тактика при нейробластоме определяется прежде всего стадией заболевания. Методом выбора является хирургическое удаление опухоли. Может быть использована лучевая (радиоактивный кобальт) и химиотерапия (цитостатики) или их комбинация.

Помимо диагностики опухоли на ранней стадии на прогноз заболевания существенное влияние оказывает ряд факторов. Возникновение заболевания в возрасте до одного года, преимущественное образование опухолью адреналина и норадреналина (косвенный признак дифференцировки опухолевых клеток), наличие триплоидных кариотипов опухолевых клеток и отсутствие в них минихромосом свидетельствуют об относительно благоприятном прогнозе. Наличие низкодифференцированных клеток и высокого уровня амплификации онкогена, напротив, делают прогноз при нейробластоме неблагоприятным.

Ганглионейробластома

Ганглионейробластома представляет собой злокачественную опухоль, которая помимо нейробластов содержит ганглиозные клетки разной степени дифференцировки. Клинически ганглионейробластома протекает аналогично нейробластоме. В ряде случаев у пациентов отмечается хроническая диарея. В пользу диагноза ганглионейробластомы свидетельствует наличие паравертебральных кальцификатов на рентгенограммах брюшной полости и растяжения петель кишечника у пациента, страдающего хронической диареей. В сыворотке крови повышено содержание вазоинтестинального полипептида, норадреналина, дофамина и простагландинов. Прогноз более благоприятный, чем при нейробластоме.

Среди редко встречающихся злокачественных опухолей надпочечников выделяют также альдостеронпродуцирующую карциному и пирогенные опухоли. Последние клинически могут проявляться только лихорадкой. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что выделение опухолей, избирательно продуцирующих какой-либо один гормон, весьма условно. Достаточно часто встречаются новообразования, обусловленные гиперсекрецией сразу нескольких гормонов.

5.7.4. Гормонально-неактивные образования надпочечников (инсиденталомы)

Анализ результатов визуализации надпочечников с помощью КТ и МР-томографии позволил установить, что у 1—5 % больных без признаков функциональных нарушений со стороны надпочечников имеются опухолевые образования коры надпочечников. В настоящее время для обозначения случайно обнаруженных в надпочечниках объемных образований принят (Дедов И. И. [и др.], 2000) термин инсиденталома (*insident* — случайный). Анализ результатов КТ и МРТ исследований свидетельствует, что частота инсиденталом составляет от 0,6 до 4,4 % от общего числа выполненных процедур. Классифицировать инсиденталомы достаточно сложно, поскольку к их числу, при отсутствии клинических проявлений, могут быть отнесены самые разнообразные объемные образования, случайно обнаруженные в надпочечниках. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), гормонально-неактивные опухоли надпочечников имеют шифр D35 — доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез и D35.0 — надпочечника. Среди гормонально-неактивных образований надпочечников целесообразно выделять кисты и псевдокисты, лимфомы, липомы, миелолипомы, ганглионевромы, нейробластомы и тератомы. Среди опухолей нервной ткани в надпочечнике нередко выявляется ганглионеврома. В структуре гормонально-неактивных образований коры надпочечников преобладают доброкачественные аденомы, на долю которых приходится 70—85 %. Около 5—10 % образований обусловлено метастазами опухолей другой локализации и примерно 5—10 % связаны с кистами, кровоизлияниями, миелолипомами и т. д. Доброкачественные образования более 6 см в диаметре встречаются с частотой 1 : 4000, тогда как частота «немых» злокачественных новообразований надпочечников не превышает 1 : 250 000. В большинстве случаев выявляются функционально неактивные образования надпочечника, но ряд из них обладает незначительной гормональной активностью, недостаточной, однако, для возникновения явных клинических проявлений гормональной дисфункции.

Считается (Дедов И. И. [и др.], 2000), что доля инсиденталом с незначительной гормональной активностью составляет 22 % (кортизолпродуцирующие аденомы — 8 %, по 3 % на феохромоцитомы, миелолипомы и кисты надпочечников, а также по 1 % на альдостеромы, гипернефромы, рак, метастазы других опухолей, гпнглионевромы и миелолипомы). Этиология и патогенез инсиденталом до настоящего времени окончательно не изучены. Считается, что причиной опухолей надпочечников могут служить разнообразные генетические дефекты или утрата генов, подавляющих рост опухоли. К возникновению гиперпластических изменений надпочечников может приводить как активация аномальных надпочечниковых рецепторов, так и разнообразные патологические процессы, сопровождающиеся изменениями гормональной регуляции. Определенную помощь в оценке степени функциональной активности случайно выявленных опухолей надпочечника может оказать выполнение сцинтиграфии с использованием различных изотопов (Балаболкин М. И. [и др.], 2002): препарата NP59 (^{131}I-6b-идометил-норхолестерин); ^{131}I-19-йодхолестерин; препарата сцинтадрен (^{75}Se, или селенометилнорхолестерин). При гормонально неактивных образованиях (кистах или кровоизлияниях в корковый слой надпочечника) сканограммы характеризуются практически полным отсутствием включения изотопа в опухолевидное образование. Специфичность этой методики при гормонопродуцирующих аденомах надпочечника составляет почти 100 %, чувствительность — около 70—75 и точность — около 90 %.

Клинически инсиденталомы, как правило, себя не проявляют. У ряда больных отмечаются артериальная гипертензия, различные нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение. После установления предварительного диагноза необходимо провести оценку гормональной активности образования, а в ряде случаев и дополнительные мероприятия топической диагностики.

Для решения спорных вопросов, касающихся тактики при выборе метода лечения инсиденталом, в исключительных случаях (опасность осложнений) используется тонкоигольная аспирационная биопсия надпочечника.

Инсиденталомы размером до 3 см требуют динамического наблюдения (КТ не реже, чем 1 раз в полгода). Оперативное лечение инсиденталом показано при размерах новообразований более 5 см в диаметре. При размерах случайно выявленных образований в надпочечниках от 3 до 5 см вопрос о тактике лечения решается в каждом конкретном случае индивидуально.

5.8. ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная гипоплазия надпочечников (*adrenal hypoplasia congenita*) встречается очень редко и представляет собой особую форму надпочечниковой недостаточности, которая встречается в виде спорадической, аутосомно-рецессивной и Х-связанной формы, клинически проявляющейся у новорожденных в виде сольтеряющего синдрома надпочечниковой недостаточности (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

В настоящее время установлено, что развитие сочетанной патологии в виде Х-связанной формы врожденной гипоплазии коры надпочечников и гипогонадотропного гипогонадизма происходит в результате мутаций особого гена DAX-1, который кодирует ядерный транскиптационный фактор, участвующий в

дифференцировке тканей надпочечников и гонад, к экспрессии гена гонадотропина и тем самым к развитию гипогонадотропного гипогонадизма.

Вместе с тем имеются сообщения о том, что развитие врожденной гипоплазии надпочечников связано с патологией одного из ядерных гормональных рецепторов (Zanaria E., 1994). В период эмбриогенеза при этой форме патологии фетальный надпочечник увеличен в размерах, а его недостаточная функция служит причиной снижения в крови матери концентрации эстриола. У новорожденных определяются типичные симптомы надпочечниковой недостаточности, сопровождающиеся явлениями сольтеряющего криза. Лечебные мероприятия сводятся к заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

5.9. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Термин «врожденная гиперплазия коры надпочечников» объединяет в себе группу аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, проявляющихся сходным симптомокомплексом и обусловленных генетическими дефектами ферментов, ответственных за биосинтез стероидных гормонов. В литературных источниках в качестве синонима врожденной гиперплазии коры надпочечников нередко используются термины «врожденная дисфункция коры надпочечников» и «адреногенитальный синдром». Однако если термин «дисфункция коры надпочечников», отражающий одновременное угнетение продукции одних и увеличение выработки других кортикостероидов, следует признать удачным, то называть ВГКН врожденным адреногенитальным синдромом не совсем корректно.

Использование двух терминов ВГКН и врожденного адреногенитального синдрома в качестве синонимов раньше было связано с наличием при многих формах врожденной гиперплазии надпочечников симптомов вирилизации больных женского пола вследствие усиленной секреции надпочечниковых андрогенов, обусловленной дефектами активности ферментов стероидогенеза. Однако проявления вирильного синдрома, связанные с нарушенной секрецией надпочечниковых гормонов, могут наблюдаться и при других патологических состояниях (вирилизирующие опухоли коры надпочечников).

Врожденная гиперплазия коры надпочечников не относится к числу очень редких заболеваний и встречается с частотой от 1 : 5000 до 1 : 67 000. Для заболевания характерен аутосомно-рецессивный путь наследования. Почти 90 % всех случаев ВГКН приходится на долю недостаточности 21-гидроксилазы.

В патогенезе всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников лежит дефект генов, кодирующих различные ферменты стероидогенеза и транспортные белки, в результате чего снижается синтез кортизола и, по механизму обратной связи, стимулируется образование кортикотропина. Избыток кортикотропина способствует усилению стероидогенеза и приводит к гиперплазии коры надпочечников. При этом возрастает уровень не только тех стероидов, которые образуются на этапах, предшествующих заблокированному, но и тех, путь синтеза которых минует заблокированный этап.

Врожденная гиперплазия надпочечников проявляется значительным количеством симптомов и сопровождается развитием многочисленных метаболических нарушений. При этом клиническая картина во многом определяется тем, какие именно кортикостероиды присутствуют в организме в недостатке или в избытке. Клини-

ческие проявления ВГКН у новорожденных проявляются в виде незначительных изменений кожи, в основном гиперпигментацией наружных половых органов. У детей старшей возрастной группы следствием избытка андрогенов служит появление симптомов преждевременного полового созревания (раннее лобковое и подмышечное оволосение). Для взрослых (преимущественно женщин) характерны неклассические формы ВГКН, проявляющиеся в избыточном росте волос на внутренней поверхности бедер, верхней губе, подбородке (гирсутизм) и интенсивном выпадении волос в теменной области (андрогенетическая алопеция).

Основу дифференциальной диагностики различных форм ВГКН составляет определение содержания кортикостероидов в сыворотке крови. Для подтверждения диагноза используется также определение уринарных кортикостероидов. Определение блокированного этапа стероидогенеза происходит путем выявления недостатка одних и избытка других кортикостероидов. При наличии стертых и легких форм ВГКН для выяснения локализации дефекта нередко требуется проведение функциональных проб (пробы с кортикотропином и дексаметазоном). Тяжелые формы ВГКН сопровождаются значительным повышением базального уровня гормонов, которые в схеме стероидогенеза образуют проксимальные места, где имеются нарушения активности ферментов, осуществляющих биосинтез стероидов (гормоны-предшественники). В этих случаях диагноз, как правило, не вызывает затруднений. В результате периферического превращения гормонов-предшественников может существенно возрасти уровень гормонов, которые образуют дистальнее места блокирования этапов стероидогенеза (гормонов-продуктов). Поэтому определение такого показателя, как отношение гормон-предшественник/гормон-продукт, позволяет избежать возможных ошибок при трактовке результатов исследования уровней гормонов-продуктов.

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов, имеют шифр Е 25.0 и включают врожденную гиперплазию надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы и врожденную гиперплазию надпочечников, вызывающую потерю соли.

В зависимости уровня дефекта того или иного фермента стереоидогенеза выделяют следующие формы врожденной дисфункции коры надпочечников:

— недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21): классическая и неклассическая (постпубертатная) формы;

— недостаточность 17α-гидроксилазы (P450c17) с недостаточностью 17, 20-лиазы или без нее (синдром Биглиери);

— недостаточность P450-оксидоредуктазы (дефицит P450or);

— недостаточность 11β-гидроксилазы (P450c11): классическая и неклассическая формы;

— недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD);

— недостаточность 20,22-десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера, дефицит StAR-протеина);

— недостаточность ароматазы (дефицит P450arom);

— недостаточность 18-гидроксилазы (недостаточность альдостеронсинтетазы, дефицит P450c11).

5.9.1. Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21)

Среди различных форм врожденной гиперплазии коры надпочечников наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы (дефицит P450c21), на долю которой приходится более 90 % всех случаев ВГКН.

Определение. Недостаточность 21-гидроксилазы (дефицит Р450с21) — наиболее распространенная форма ВГКН (90 %), вызванная мутациями гена CYP21, характеризующаяся снижением синтеза кортизола и альдостерона и усилением биосинтеза надпочечниковых андрогенов, с развитием клинических проявлений глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности, женского псевдогермафродизма и постнатальной вирилизации.

Распространенность классической недостаточности Р450с21 в мире составляет примерно 1 : 14 500 новорожденных (Балаболкин М. И. [и др.], 2002; Cutfield W. S. [et al.], 1995), среди европейской расы несколько меньше — около 1 : 11 900 (Дедов И. И. [и др.], 2000). При этом сообщается, что примерно две трети от общего числа приходится на сольтеряющую форму синдрома. В странах Северной Европы классические формы дефицита Р450с21 встречаются с частотой от 500 до 1000 случаев на душу населения. Неклассическая форма синдрома («взрослая») встречается со значительно меньшей частотой. Имеются указания (Балаболкин М. И. [и др.], 2002), что частота синдрома среди взрослых в Испании составляет 1 : 53, в Италии — 1 : 333.

Патогенез. Клинические проявления заболевания обусловлены нарушениями, возникающими в результате дефицита 21-гидроксилазы, микросомального фермента, отвечающего за преобразование 11-дезоксикортикостерона и 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол. В результате блокирования конверсии 17-гидроксипрогестерона и 11-дезоксикортикостерона в 11-дезоксикортизол у больных с дефицитом Р450с21 развивается гормональная дисфункция, суть которой сводится к снижению образования кортизола и избыточному накоплению предшественников кортизола. В свою очередь, образовавшийся избыток прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона в конечном итоге конвертируется в надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон, D4-андростендион и тестостерон), формируя соответствующую клиническую картину заболевания (рис. 5.8).

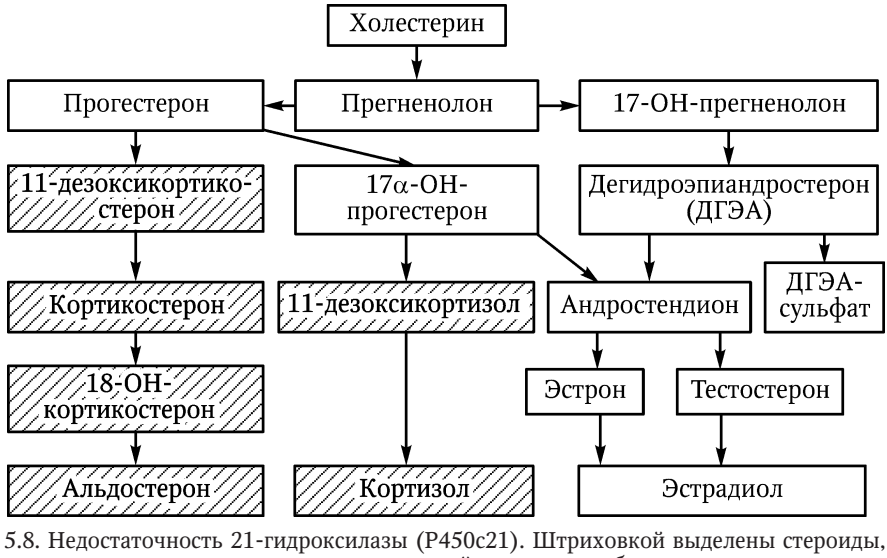


Рис. 5.8. Недостаточность 21-гидроксилазы (Р450с21). Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

Ген CYP21 (ген фермента P450c21) локализуется на коротком плече 6-й хромосомы в регионе главного комплекса гистосовместимости III класса. В организме человека гены, кодирующие последовательность 21-гидроксилазы представлены активным геном CYP21-B и неактивным псевдогеном CYP21-A. У больных с недостаточностью 21-гидроксилазы нарушение функции активного гена происходит в результате делеции части смыслового гена или перемещения фрагмента активного гена на псевдоген.

В настоящее время в большинстве случаев дефицита P450c21 выявлены мутации CYP21, обусловленные его взаимодействием с CYP21-A, что и приводит к различным делециям гена, на долю которых приходится до 95 % всех мутаций CYP21. Там же на хромосоме 6 между гомологичными геном CYP21-B и псевдогеном CYP21-A находятся гены системы комплемента (ген фактора комплемента C4A и C4B) и гены системы HLA. Между последними и генами CYP21 имеется тесное сцепление, чем, в частности, объясняется наличие связи отдельных аллелей системы HLA с определенными формами ВГКН.

Анализ генотипа HLA позволяет с определенной долей вероятности прогнозировать риск развития ВГКН. Так, если член семьи полностью идентичен больному по аллелям HLA, то следует ожидать развития у него недостаточности 21-гидроксилазы. Если у родственника больного выявляется только один ген, определяющий развитие ВГКН, то дефект 21-гидроксилазы не развивается или протекает в стертой форме (гетерозиготное носительством дефекта).

Клиника. В настоящее время известны три варианта недостаточности 21-гидроксилазы: простая вирильная форма, в основе которой лежит частичный дефицит P450c21; сольтеряющая форма синдрома и неклассическая (постпубертатная) форма.

Вирильная форма недостаточности 21–гидроксилазы

При этой форме синдрома наблюдается нарушение синтеза 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона, вследствие чего закономерно развивается недостаток кортизола, компенсаторное увеличение продукции кортикотропина, в результате чего возникает гиперплазия коры надпочечников, а также наблюдается избыточная продукция надпочечниковых андрогенов. Гиперсекреция андрогенов, особенно андростендиона, приводит к появлению вирильного синдрома, характерного признака данной формы ВГКН. Гиперпродукция андрогенов, начинающаяся еще внутриутробно, приводит к андрогенизации вторичных половых признаков плода.

В результате девочки рождаются с признаками ложного женского гермафродитизма. Степень выраженности клинических проявлений при этом значительно варьирует от умеренной гипертрофии клитора до полной маскулинизации гениталий. Наружные гениталии приобретают вид мужских половых органов — мошонка без яичек и гипоспадия. Однако внутренние половые органы остаются женскими. Мальчики рождаются с увеличенным половым членом, гиперпигментацией мошонки и ареолом вокруг сосков. Если диагноз после рождения не поставлен, то явления вирилизации в результате гиперандрогении усиливаются. Характерно появление признаков преждевременного полового созревания (в среднем в 2—4 года), сопровождающегося маскулинизацией, преждевременным оволосением лобка, подмышечных впадин, лица, снижением тембра голоса, появлением *acne vulgaris*, ускорением роста и окостенением скелета. Рост костей у детей в возрасте от 3 до 10 лет, как правило, опережает рост тела и дети с дефицитом P450c21 могут

даже опережать сверстников в росте. Однако к 11—12 годам в результате закрытия эпифизарных зон роста нелеченные дети начинают отставать и остаются низкорослыми, несмотря на неплохое развитие мышечной системы.

Диагностика вирильной формы синдрома дефицита Р450с21 базируется на данных анамнеза, характерных клинических признаках, повышенном содержании в крови андростендиона, кортикотропина и 17-гидроксипрогестерона, снижении концентрации тестостерона. Содержание кортизола в крови остается на нижних границах нормы. Выявляются резкое повышение экскреции с мочой прегнантриола, умеренное повышение 17-кетостероидов (17-КС), андростерона, этиохоланолона. Экскреции 17-ОКС — на нижних границах нормы. Для выявления стертых форм синдрома используются функциональные тесты. В ответ на стимуляцию кортикотропином (синактен) отмечается резкое увеличение уровня 17-гидроксипрогестерона. Определенное значение имеют данные рентгенографии кистей рук (ускорение костного возраста). Имеются сообщения, что для проведения массовых обследований новорожденных с целью диагностики недостаточности 21-гидроксилазы разработан метод определения 17-гидроксипрогестерона в капле крови из пятки, нанесенной на фильтровальную бумагу.

Дифференциальный диагноз дефицита Р450с21 необходимо проводить с андростеромой, гермафродитизмом, различными вариантами преждевременного полового созревания, андрогенпродуцирующими опухолями гонад, другими формами ВГКН (недостаточность 11β-гидроксилазы) и надпочечниковой недостаточностью.

Лечение. Основу лечения составляет супрессивная терапия глюкокортикоидами (кортизоном, дексаметазоном, преднизолоном), назначаемыми пожизненно. Начинать лечение необходимо как можно раньше, поскольку доказано наличие прямой зависимости результатов лечения от начала терапии. Подавление секреции кортикотропина кортикостероидами способствует нормализации уровня надпочечниковых андрогенов и полному либо частичному регрессу вирильного синдрома. При определении суточной потребности в глюкокортикоидах следует ориентироваться на дозу гидрокортизона, составляющую порядка 10—15 мг/м^2/сут. Для подавления секреции андрогенов необходимо использовать минимальную дозу глюкокортикоидов, позволяющую надежно блокировать продукцию половых гормонов.

Пренатальное лечение заключается в назначении с пятой недели беременности дексаметазона в дозе 0,5 мг три раза в сутки. Далее определяется генетический пол плода (в первом триместре), и если плод с генетическим дефектом оказывается женского пола, прием дексаметазона следует продолжать вплоть до родов. Подобный подход позволяет примерно в двух третях случаев предотвратить или значительно снизить степень вирилизации. Пренатальное лечение следует проводить только с согласия матери и в тех случаях, когда она осведомлена о возможной пользе и риске лечения.

При развитии у новорожденных адреналового криза требуются немедленное введение гидрокортизона натрий сукцината или натрий фосфата в дозе 1,5—2 мг/кг внутривенно, а затем и через рот, проведение обильной гидратации и мероприятий, направленных на коррекцию электролитных нарушений. При расчете дозы вводимых глюкокортикоидов необходимо ориентироваться на возраст детей: начальные дозы в возрасте до 2 лет должны составлять около 30 мг кортизола (7,5 мг преднизолона), от 2 до 6 лет — 50 и 100 мг.

Хирургическое лечение применяется только на первом году жизни ребенка с целью коррекции строения половых органов и их соответствия генетическому полу (пластика влагалища, клиторэктомия).

Прогноз. При своевременно начатом лечении прогноз для жизни благоприятный.

Сольтеряющая форма недостаточности 21–гидроксилазы

Сольтеряющая форма дефицита Р450с21 представляет собой более глубокое нарушение, обусловленное полным блоком 21-гидроксилазы. Суть нарушений состоит в том, что у больных с сольтеряющей формой синдрома страдает синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, несмотря на избыточную секрецию кортикотропина. Причиной дефицита альдостерона является блокада синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона. В результате симптомы андрогенизации у больных с дефицитом Р450с21 сопровождаются усиленным выведением из организма натрия и хлоридов. Имеющаяся при вирильной форме недостаточности 21-гидроксилазы секреция альдостерона компенсирует влияние избытка 17-гидроксипрогестерона и прогестерона на потерю организмом натрия. В условиях недостаточного образования альдостерона при сольтеряющей форме этот компенсаторный механизм не работает, что ведет к развитию острой недостаточности коры надпочечников.

Синдром потери соли наблюдается примерно у 75—77 % новорожденных с этой формой ВГКН. Наиболее ранними симптомами сольтеряющей формы дефицита Р450с21 помимо андрогенизации является отмечающаяся с рождения рвота фонтаном, не связанная с приемом пищи, слабое сосание, нарастающая адинамия, нередко жидкий стул. Возможно развитие судорог. При отсутствии своевременно начатого лечения усугубляются нарушения водно-солевого баланса, возникают нарушения ритма сердца, развивается коллапс. Прогрессирующая глюкокортикоидная недостаточность может сопровождаться нарастанием гиперпигментации.

Потеря соли, обусловленная дефицитом альдостерона, как правило, характерна для первых недель жизни. Однако может возникать и позднее при стрессовых ситуациях, тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях и т. д. Летальный исход наступает в условиях сердечной недостаточности и внезапной остановки сердца.

Диагностика сольтеряющей формы недостаточности 21-гидроксилазы основана на клинических проявлениях и выявлении избыточного содержания 17-гидроксипрогестерона в плазме крови и повышенной экскреции с мочой 17-КС и прегнантриола. Важное значение имеют нарушения электролитного обмена (гиперкалиемия, гипонатриемия) и метаболический ацидоз. Характерным признаком сольтеряющей формы синдрома является высокая активность ренина плазмы. При наличии выраженного вирильного синдрома целесообразно определение полового хроматина и кариотипа.

Необходимо дифференцировать данное заболевание при вирильной форме. Кроме того, следует исключить другие варианты ВГКН (недостаточность 20,22-десмолазы и недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы), наличие кишечных инфекций, псевдогиперальдостеронизма и пилоростеноза.

Лечение. Препаратами выбора, как и при вирильной форме, остаются глюкокортикоиды (преднизолон), которые применяются в сочетании с минералокортикоидами (дезоксикортикостерона ацетатом, кортинефом или флоринефом). Ори-

ентировочная доза заместительной терапии минералокортикоидами составляет около 0,05—0,2 мг в сутки, для глюкокортикоидов — 5—7 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Судить о том, насколько эффективной является заместительная терапия, позволяет определение величины экскреции 17-КС и прегнантриола с мочой и содержания кортикотропина в крови. Показано введение больших количеств жидкости и хлорида натрия (внутривенно 0,9 % раствор хлорида натрия и 5 % глюкозы из расчета 40—60 мл на 1 кг массы тела). Мероприятия при острой недостаточности надпочечников описаны выше.

Прогноз. Своевременно начатая и адекватная терапия позволяет считать прогноз относительно благоприятным.

Неклассическая (постпубертатная) форма недостаточности 21–гидроксилазы

Данную форму синдрома нередко называют приобретенной, или отсроченной, гиперплазией надпочечников в связи с тем, что у новорожденных и детей раннего возраста отсутствуют признаки андрогенизации организма. Считается, что неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы относится к числу наиболее часто встречающихся аутосомно-рецессивных наследственных болезней, и среди людей белой расы частота этой формы ВГКН составляет 0,01 %.

Постпубертатная форма недостаточности 21-гидроксилазы может наблюдаться у детей старшего возраста, в пубертатном периоде и у взрослых. При этом среди взрослых данная форма встречается чаще у женщин, хотя описаны подобные нарушения и у мужчин. От общего числа женщин с вирилизацией на долю неклассической формы дефицита P450c21 приходится 9 %. Имеются сообщения о том, что примерно у 7 % детей с преждевременным половым развитием развитие симптомов обусловлено неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы.

Неклассические формы синдрома могут быть обусловлены либо сочетанием у больного двух мутантных генов — гена тяжелого дефицита P450c21 и гена легкого дефицита P450c21 (гетерозиготные пациенты), либо сочетанием у больного двух мутантных генов легкой недостаточности 21-гидроксилазы (гомозиготные пациенты). Генетические исследования выявляют ген HLA-B14 или HLA-B47 в сочетании с мутантным аллелем CYP21B. При этом у пациентов с гаплотипами HLA-B14 обнаружены точечные мутации, конверсии и дупликации CYP21B.

При постпубертатной форме недостаточности 21-гидроксилазы отсутствуют признаки надпочечниковой недостаточности и пренатальная вирилизация наружных половых органов. В подростковом и пубертатном возрасте развивается раннее лобковое и подмышечное оволосение, гирсутизм, акне, облысение висков, аменорея, бесплодие. Выявляемые гормональные нарушения в целом напоминают таковые при классических формах синдрома, но степень их выраженности существенно ниже.

Лечение неклассической формы дефицита P450c21 аналогично таковому при классических формах синдрома, однако дозы заместительной глюкокортикоидной терапии обычно несколько ниже.

5.9.2. Недостаточность 11β-гидроксилазы (P450c11)

Недостаточность 11β-гидроксилазы (P450c11) составляет около 5—8 % от общего количества больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Иногда в литературных источниках дефицит P450c11 именуют гипертонической формой ВГКН.

Определение. Недостаточность 11β-гидроксилазы (P450c11) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена CYP11-B1, характеризующаяся блокированием конечного этапа синтеза кортизола, усилением биосинтеза надпочечниковых андрогенов, и накоплением дезоксикортикостерона и его предшественников, приводящих к повышению артериального давления, женскому псевдогермафродитизму и постнатальной вирилизации у детей обоего пола.

Распространенность. Среди представителей белой расы недостаточность 11β-гидроксилазы встречается приблизительно у 1 из 100 000 новорожденных. Однако имеются сообщения о более высокой частоте этого дефекта, например до 1 : 7000 у марокканских евреев и около 1 : 5000 новорожденных Израиля. Недостаточность 11β-гидроксилазы может протекать в виде классической и неклассической формы. Среди общего числа женщин с симптомами вирилизации на долю неклассической формы дефицита P450c11 приходится в среднем 6,5 % случаев.

Патогенез. Митохондриальный фермент 11β-гидроксилаза обладает сильной 11-гидроксилазной и умеренной 18-гидроксилазной активностью и необходим для нормального синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Описаны две изоформы этого фермента, кодирование которых осуществляется двумя различными генами (CYP11B1 и CYP11B2), локализованными на длинном плече 8-й хромосомы. Основным считается ген CYP11B1, кодирующий 11β-гидроксилазу. Вместе с тем имеются указания, что белок гена CYP11B1 помимо гидроксилирования в 11-м положении частично гидроксилирует углерод и в 18-м положении. CYP11B2 (или P450XIB2) наряду с 11-гидроксилированием способствует переводу кортикостерона в альдостерон, благодаря чему нередко обозначается как альдостеронсинтетаза (P450aldo).

Таким образом, гидроксилированием в 11-м положении катализируется превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол, а путем гидроксилирования в 18-м положении происходит образование альдостерона через стадию 18-гидроксикортикостерона. Локализующийся в пучковой зоне CYP11B1 (или P450XIB1) преимущественно контролирует синтез кортизола, а P450XIB2, располагающийся в клубочковой зоне, осуществляет контроль за синтезом альдостерона.

Большинство описанных мутаций затрагивает ген CYP11B1, в результате чего происходит нарушение синтеза кортизола и накопление дезоксикортикостерона и его предшественников, приводящих к повышению артериального давления. Необходимо отметить, что при гипертонической форме ВГКН отсутствует связь между генотипом и фенотипом. В результате мутации CYP11B2 возникающие нарушения преимущественно касаются синтеза альдостерона и проявляются в виде сольтеряющего синдрома.

При дефиците P450c11 нарушается превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. В результате подобных нарушений возникает недостаток кортизола, вызывающий, в свою очередь, усиление секреции кортикотропина (рис. 5.9). Гиперсекреция кортикотропного гормона гипофиза ведет к чрезмерной стимуляции коры надпочечников. Такая стимуляция у больных с недостаточностью 11β-гидроксилазы способствует избыточной секреции 11-дезоксикортикостерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона, поскольку для синтеза этих стероидов гидроксилирование в 11-м положении не требуется. Таким образом, в этом случае избыток андрогенов связан с избыточным образованием 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, возникающим в результате повышения активности 17α-гидроксилазы

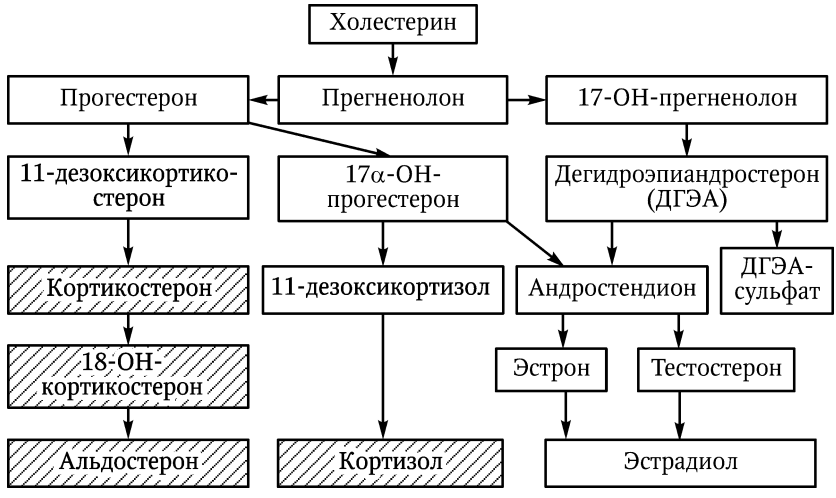


Рис. 5.9. Недостаточность 11β-гидроксилазы (Р450с11). Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

на фоне гиперсекреции кортикотропина. Дегидроэпиандростерон и андростендион превращаются в тестостерон и другие андрогены в периферических тканях и вызывают вирилизацию.

Клиника. Избыточное образование надпочечниковых андрогенов, как и при недостаточности Р450с21, вызывает у больных с гипертонической формой недостаточности 11β-гидроксилазы типичные клинические проявления в виде внутриутробной вирилизации у девочек и ускоренного псевдопубертата у мальчиков и девочек. У большинства пациентов в первые годы жизни развивается артериальная гипертензия, обусловленная минералокортикоидным действием 11-дезоксикортикостерона и его метаболитов. Степень выраженности вирильного синдрома варьирует от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена (женский псевдогермафродитизм). При этом патологии матки и яичников не наблюдается.

Избыток андрогенов продолжает прогрессировать после рождения. Отмечается рост наружных половых органов (полового члена, клитора), преждевременное оволосение, ускоренный рост в возрасте от 3 до 10 лет и раннее (11—12 лет), закрытие эпифизарных зон роста, приводящее к развитию низкорослости. Частым симптомом заболевания является артериальная гипертензия, сопровождающаяся задержкой натрия и воды, возрастанием ОЦК. Увеличение объема циркулирующей крови, задержка натрия и потеря калия могут вызывать снижение активности ренина плазмы. Начиная с трехлетнего возраста течение артериальной гипертензии может сопровождаться возникновением тяжелых осложнений (кровоизлиянием в мозг, гемипарезом, декомпенсацией сердечной деятельности).

Помимо классической формы дефицита Р450с11 описаны ее неклассические формы. Неклассическая форма недостаточности 11β-гидроксилазы клинически не отличается от соответствующего варианта дефицита Р450с21. В зрелом возрасте недостаточность 11β-гидроксилазы нередко сочетается с нарушениями менструальной функции.

Диагностика. Заподозрить недостаточность 11β-гидроксилазы позволяет наличие артериальной гипертензии в сочетании с вирилизацией. Подтверждением диагноза служит повышение базального уровня 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке крови. Характерно снижение базальных и стимулированных кортикотропином уровней этих гормонов на фоне лечения глюкокортикоидами. При лабораторном исследования выявляется увеличение уровня 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в сыворотке крови. У пациентов, не получающих лечения, уровень альдостерона и активности ренина плазмы нередко снижен. Наблюдается повышение экскреции с мочой основных метаболитов 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона (тетрагидро-11-дезоксикортизола, прегнантриола и тетрагидро-11-дезоксикортикостерона). Увеличение уровня надпочечниковых андрогенов в сыворотке сопровождается повышенным выделением с мочой 17-кетостероидов. Выполнение пробы со стимуляцией кортикотропином вызывает увеличение 11-дезоксикортизола. Дексаметазоновая проба приводит к существенному снижению выделения дериватов тетрагидрокортизона (17-КС и 17-гидроксикортикостероидов). Для окончательной верификации диагноза выполняется молекулярно-генетический анализ гена CYP11-B1.

Дифференцировать данную форму необходимо от врожденной гипоплазии коры надпочечников, псевдогиперальдостеронизма, сольтеряющих форм ВГКН. Как правило, наличие повышенного артериального давления позволяет отличить ВГКН, обусловленную недостаточностью 11β-гидроксилазы, от простой вирилизирующей формы врожденной гиперплазии надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы.

Лечение. Заместительная терапия глюкокортикоидами подавляет секрецию кортикотропина, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов и приводит к нормализации показателей артериального давления, частичному или полному регрессу вирилизации. Дозировка глюкокортикоидов подбирается в каждом случае индивидуально. Рекомендуемые дозы гидрокортизона для детей младшего возраста составляют 10—20 мг/м²/сут; в постпубертатном периоде возможно увеличение дозы. Правильно организованное лечение позволяет обеспечить нормальное половое развитие и фертильность пациента. Наружные половые органы у девочек с вирилизацией поддаются хирургической коррекции. Наличие гипертензии, резистентной к глюкокортикоидной терапии, диктует необходимость дополнительного применения других гипотензивных препаратов.

Прогноз. При своевременно начатом лечении прогноз для жизни благоприятный.

5.9.3. Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD)

Дефицит 3β-HSD впервые был описан A. M. Bongiovanni в 1962 г. как адреногенитальный синдром. 3β-Гидроксистероиддегидрогеназа представляет собой микросомальный ферментный комплекс, обеспечивающий превращение прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона — в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион.

Определение. Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (дефицит 3β-HSD) — относительно редкая форма ВГКН, вызванная дефектами гена HSD3B2, характеризующаяся нарушением синтеза прогестерона и блокированием биосинтеза всех классов стероидов, с развитием клинических проявлений

глюко- и минералокортикоидной недостаточности и нарушением развития наружных половых органов у лиц обоего пола.

Распространенность. Это относительно редкая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. От общего числа женщин с вирилизацией на долю неклассической формы недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы приходится около 17 %.

Этиология и патогенез. Обнаружены две разновидности фермента: 3β-HSD II типа, представленной в надпочечниках и половых железах, и 3β-HSD I типа — в жировой ткани. Оба изофермента кодируют соответственно гены, локализованные на коротком плече 1-й хромосомы. Каждый ген состоит из четырех экзонов и трех интронов. Основная роль в стероидогенезе принадлежит 3β-HSD II типа. Мутации именно этого гена вызывают уменьшение или прекращение синтеза прогестерона, кортизола, альдостерона и половых гормонов, образующихся дистальнее дегидроэпиандростерона (рис. 5.10).

Клиника. Клинически недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы проявляется синдромом потери соли. Хотя в литературе описаны случаи, при которых отсутствовали нарушения экскреции альдостерона. Мальчики имеют нарушения половой дифференцировки различной степени выраженности: от мужского фенотипа с гипоспадией до женского фенотипа. Развитие вторичных половых признаков, как правило, соответствует норме, но сопровождается гинекомастией. У новорожденных девочек имеется нормальная дифференцировка наружных половых органов и умеренная вирилизация, обусловленная, вероятно, повышенной секрецией дегидроэпиандростерона надпочечниками во внутриутробном периоде.

Неклассическая форма недостаточности 3β-гидроксистероидной дегидрогеназы встречается несколько чаще классической. В этом случае вирилизация развивается после адренархе или наступления пубертата. Неклассическая форма заболевания сопровождается гиперандрогенией с последующим гирсутизмом, акне и бесплодием. Наблюдается низкорослость, часто (в 50 % случаев) выявляется поликистоз

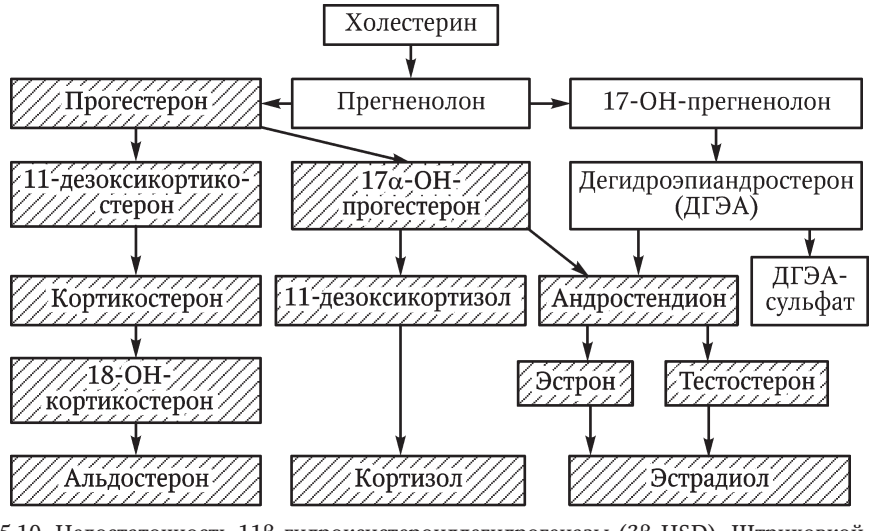


Рис. 5.10. Недостаточность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD). Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

яичников. У мальчиков вирилизация проявляется в виде ускоренного роста и увеличения наружных половых органов, у девочек — умеренная вирилизация.

Диагностика. В сыворотке крови при дефиците 3β-HSD определяется избыточное содержание кортикотропина, прегненолона, 17α-гидроксипрегненолона и ДГЭА-сульфата. Для больных этой формой ВГКН характерна недостаточная секреция кортизола, альдостерона, андростендиона и тестостерона. В большинстве лабораторий диагноз дефицита 3β-HSD устанавливается в тех случаях, когда через 60 мин после стимуляции кортикотропином (проба с АКТГ) уровень прегненолона в сыворотке крови повышается до 1600 нг/100 мл и выше; содержание дегидроэпиандростерона — до 1800 нг/мл и выше; отношение прегненолона к 17-гидроксипрогестерону 60 и выше, а отношение концентрации прегненолона и кортизола 50 и выше (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

Для оценки стероидогенной функции яичек выполняется проба с хорионическим гонадотропином. Последний вводят либо однократно (в/м 1500 ЕД.), либо на протяжении 5 сут (в/м по 1000 ЕД/сут). При этом необходимо иметь в виду, что даже при дефиците 3β-HSD в яичках уровень тестостерона после стимуляции гонадотропином может повышаться так же, как в норме. В пользу недостаточности 3β-гидроксистероид дегидрогеназы свидетельствует резкое возрастание уровня дельта 5-андростендиола и увеличение отношения δ5-стероиды/δ4-стероиды. Диагноз верифицируется путем выявления мутаций в гене HSD3B2.

Лечение. Проводится заместительная терапия кортикостероидами (кортизолом, преднизолоном) и минералокортикоидами (фторгидрокортизоном). Оценка эффекта лечения проводится через 3—4 мес. При значительных проявлениях вирилизации рекомендуется спиронолактон или комбинация эстрогенов с прогестероном в низких дозах. У некоторых женщин с вирилизмом и мускулинизацией положительный эффект получен от использования нестероидного антиандрогена — флютамида (Балаболкин М. И. [и др.], 2002). У женщин при неклассической форме синдрома с наличием поликистозных яичников описан неплохой эффект от приема агонистов гонадолиберина.

Прогноз. Дети выживают только при быстрой постановке диагноза и интенсивном терапевтическом вмешательстве.

5.9.4. Недостаточность 17α-гидроксилазы (P450c17)

При дефиците 17α-гидроксилазы (P450c17) в надпочечниках страдает синтез 17-гидроксипрогестерона, кортизола и половых стероидов, а также синтез тестостерона и эстрадиола в гонадах.

Определение. Недостаточность 17α-гидроксилазы (дефицит P450c17) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена CYP17, характеризующаяся блокированием образования кортизола и половых стероидов без нарушения биосинтеза альдостерона, с развитием клинических проявлений мужского псевдогермафродитизма, гипогонадизма и формированием артериальной гипертензии.

Этиология и патогенез. Цитохром P450c17 представляет собой фермент, обладающий 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью. Оба фермента, 17α-гидроксилаза и 17,20-лиаза, кодируются одним и тем же геном (CYP17), который локализован на 10-й хромосоме и состоит из 8 экзонов. Ген CYP17 экспрессируется не только в надпочечниках, но и в половых железах. 17α-гидроксилаза обеспечивает превращение прогестерона в 17-гидроксипрогестерон и

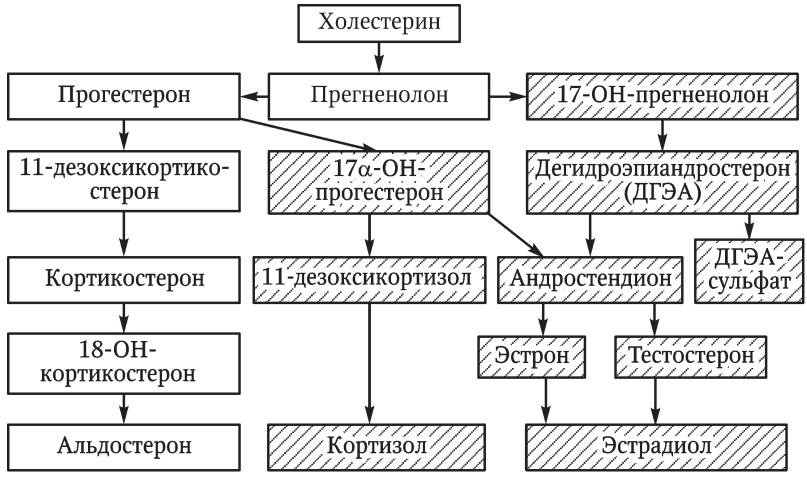


Рис. 5.11. Недостаточность 17α-гидроксилазы (Р450с17). Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

прегненолона в 17-гидроксипрегненолон (17-гидроксилазная активность), а также превращение 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона соответственно в дегидроэпиандростерон и андростендион (17,20-лиазная активность). В связи с тем что дефицит 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активности весьма сложно разграничить клинически, все варианты этой формы ВГКН обозначают как недостаточность 17α-гидроксилазы (рис. 5.11).

В результате дефицита Р450с17 блокируется синтез кортизола, но одновременно стероидогенез сдвигается в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона. Гиперкортизолемия способствует избыточной продукции кортикотропина, которая, в свою очередь, приводит к гиперплазии коры надпочечников.

Клиника. Описано более 180 случаев недостаточности 17α-гидроксилазы. Клинически недостаточность глюкококортикоидов при данной форме ВГКН выражена не столь значительно благодаря избыточному образованию кортикостерона, обладающего глюкококортикоидной активностью. Вместе с тем избыток минералокортикоидов способствует задержке натрия и воды, гипокалиемии и повышению артериального давления. В результате дефицита андрогенов формируется патология наружных половых органов.

В клинической картине при дефиците Р450с17 доминируют признаки избытка минералокортикоидов (артериальная гипертензия и гипокалиемия) и дефицита половых гормонов. У новорожденных с генетическим женским полом определяется женский фенотип. В пубертатном возрасте вторичные женские половые признаки выражены недостаточно (отсутствует развитие молочных желез и менархе или отсутствует и имеет место первичная аменорея, а также симптомы, характерные для недостаточности яичников). Новорожденные с генетическим мужским полом имеют фенотипически нормальные наружные женские половые органы. При отсутствии своевременной (неонатальной) диагностики заболевания эти дети воспитываются как девочки. Нередко у новорожденных с генетическим мужским полом выявляются наружные половые органы промежуточного типа (мужской псевдогермафродитизм), что позволяет воспитывать их как мальчиков.

Диагностика. Верификация диагноза осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена CYP17. Для недостаточности 17α-гидроксилазы характерно снижение в крови уровней 17-гидроксипрогестерона, кортизола, тестостерона, альдостерона и ренина. Уровни кортикотропина, прогестерона и дезоксикортикостерона повышены. В пользу дефицита P450c17 в яичках указывает отсутствие или ослабление реакции на хорионический гонадотропин. Для диагностики этой формы ВГКН при наличии у мальчиков наружных половых органов промежуточного типа необходимо определение полового хроматина и кариотипа, обусловливающего мужской пол (XY). При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить синдром тестикулярной феминизации и другие формы ложного мужского гермафродитизма. Подавление активности ренина плазмы и секреции альдостерона в результате гиперсекреции дезоксикортикостерона в ряде случаев требует проведения дифференциальной диагностики с различными формами гиперальдостеронизма.

При нормальной 17-гидроксилазной активности описано 14 случаев нарушений 17,20-лиазной активности. Для этой формы ВГКН характерно наличие дефицита половых гормонов и отсутствие их повышения в ответ на стимуляцию кортикотропином при сохраненной секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Клинически дефицит 17,20-лиазы сопровождается у лиц мужского пола мужским псевдогермафродитизмом, а у пациенток женского пола задержкой полового развития.

Лечение. В препубертатном возрасте проводится заместительная терапия глюкокортикоидами. С началом полового созревания терапия у девочек дополняется эстрогенами и прогестинами, а у мальчиков в зависимости от выраженности гермафродитизма либо тестостероном, либо женскими половыми гормонами.

5.9.5. Недостаточность 20,22-десмолазы

Недостаточность 20,22-десмолазы, или врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников, или дефицит StAR-протеина, или дефицит P450scc представляет собой очень редкую форму ВГКН.

Определение. Недостаточность 20,22-десмолазы (дефицит P450scc, врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефицит StAR-протеина) — очень редкая, тяжело протекающая форма ВГКН, вызванная дефетами генов STAR и CYP11-A1, характеризующаяся полным нарушением биосинтеза всех классов стероидов в надпочечниках и в половых железах, с ранним развитием тяжелой надпочечниковой недостаточности, ложного мужского гермафродитизма и первичного гипогонадизма.

Распространенность. Впервые это заболевание было описано в 1955 г. А. Прадером. В настоящее время зарегистрировано всего около трех десятков случаев наличия у больных подобного дефекта стероидогенеза.

Этиология и патогенез. Эта форма ВГКН относится к числу наиболее тяжелых нарушений стероидогенеза, поскольку дефект биосинтеза кортикостероидов возникает на самом раннем этапе в результате того, что блокируются отщепление боковой цепи холестерина и образование прегненолона. Это приводит к развитию дефицита всех стероидных гормонов (рис. 5.12). Имеются указания (Левин Л., 1999), что недостаточность 20,22-десмолазы обусловлена либо делецией гена CYP11A1, либо несколькими точечными мутациями CYP11A1.

В настоящее время показано, что возникновение этого синдрома обусловлено недостаточностью особого белка, обеспечивающего транспорт холестерина внутрь митохондрии (StAR-протеина). В возникновении дефицита StAR-протеина основная роль отводится мутации StAR-гена (Дедов И. И. [и др.], 2000). Нарушение стероидогенеза происходит не только в надпочечниках, но и в половых железах. При недостаточности 20,22-десмолазы у новорожденных женский фенотип. Установить пол ребенка без определения полового кариотипа невозможно (рис. 5.12).

Клиника. Проявления заболевания определяются ранним развитием у новорожденных тяжелой острой недостаточности коры надпочечников с сольтеряющим синдромом. Большинство новорожденных погибает в первые дни жизни. На вскрытии обнаруживаются увеличенные в размерах надпочечники с высоким содержанием липидов, преимущественно холестерина. Выживает примерно треть грудных детей с врожденной липоидной гиперплазией коры надпочечников (Левин Л., 1999), что объясняют наличием у них частичного (неполного) дефицита StAR-протеина. В результате блокирования биосинтеза стероидов в половых железах у детей с генетическим мужским полом развитие наружных половых органов происходит по женскому типу (интерсексуальное строение гениталий, женский фенотип). Строение гениталий у девочек нормальное.

Диагностика. В пользу диагноза недостаточности 20,22-десмолазы свидетельствуют клинические симптомы надпочечниковой недостаточности, снижение уровней всех стероидных гормонов и повышение уровня кортикотропина. Реакция в ответ на стимуляцию АКТГ и хорионическим гонадотропином снижена. Характерно наличие гиперкалиемии и гипонатриемии. При визуализации надпочечников (УЗИ, КТ) выявляется их увеличение.

Лечение. Новорожденным с установленной недостаточностью 20,22-десмолазы требуется немедленная заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами, а также дополнительный прием хлорида натрия.

Прогноз. Неблагоприятный. Новорожденные умирают в первые дни жизни.

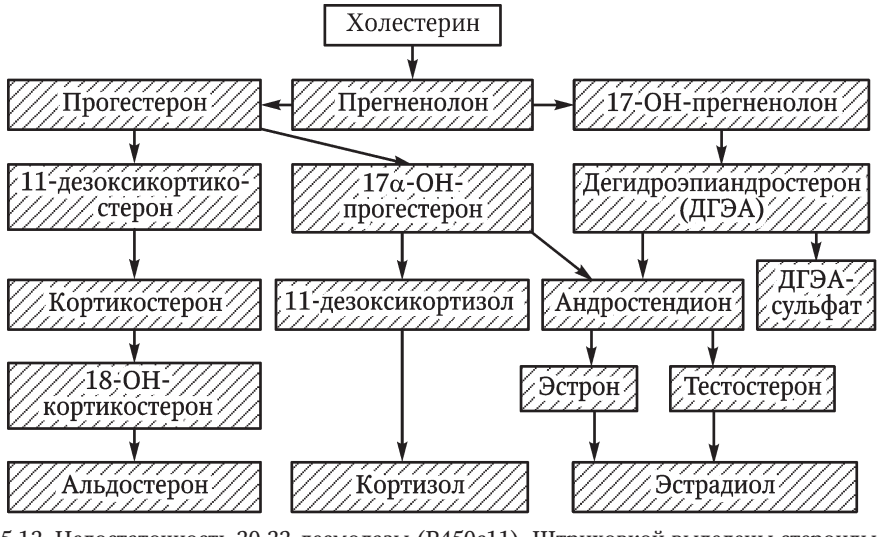


Рис. 5.12. Недостаточность 20,22-десмолазы (P450c11). Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

5.9.6. Недостаточность альдостеронсинтетазы (дефицит 18-гидроксилазы)

Ключевым ферментом синтеза альдостерона является 18-гидроксилаза. Дефицит этого митохондриального фермента, обладающего сильной 18-гидроксилазной и слабой 11-гидроксилазной активностью, вызывает развитие сольтеряющей формы ВГКН. Путем последовательных превращений 18-гидроксилаза способствует образованию из кортикостерона 18-гидроксикортикостерона, а затем альдостерона. Ген 18-гидроксилазы CYP11B2 локализован на 8-й хромосоме.

В результате дефекта CYP11B2 происходит блокирование превращения 18-гидроксикортикостерона в альдостерон (рис. 5.13) и врожденная гиперплазия коры надпочечников обусловлена в этом случае недостаточностью 18-гидроксилазы (дефектом II типа). Наблюдается недостаточное образование альдостерона, а биосинтез предшественников альдостерона и дезоксикортикостерона не нарушается. Биосинтез других кортикостероидов также не страдает, секреция кортикотропина в норме.

Недостаточность 18-гидроксилазы — это довольно редкое нарушение стероидогенеза, при котором развивается дефицит альдостерона, приводящий к потере соли и гипотонии. Изолированная недостаточность CYP11-B2, возникающая в связи с мутацей соответствующего гена, вызывает синдром изолированного гипоальдостеронизма. В литературных источниках синдром нередко именуется как недостаточность метилоксидазы I и II типов. Обе формы недостаточности альдостеронсинтетазы — дефект 18-гидроксилазы (кортикостерон метилоксидазы I типа) и 18-оксидазы (кортикостерон метилоксидазы II типа) клинически проявляются однотипно. Развитие синдрома потери соли у новорожденных находится в прямой зависимости от степени выраженности ферментного дефекта. Отсутствуют признаки вирилизации и пигментация, характерные для других форм ВГКН. Однако следует отметить, что в большинстве случаев недостаточность кортикостеронметилоксидазы II типа клинически протекает в компенсированной форме.

При оценке лабораторных показателей у больных с дефицитом 18-гидроксилазы уровень альдостерона в сыворотке крови практически не определяется, а содержание 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона и активность ренина



Рис. 5.13. Недостаточность 18-альдостеронсинтетазы. Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

плазмы существенно выше нормы. Дефицит кортикостеронметилоксидазы I типа, характеризующийся дефектом 18-гидроксилирования, сопровождается значительным повышением секреции кортикостерона. При недостаточности кортикостеронметилоксидазы II типа происходит блокирование последующего дегидрирования 18-гидроксикортикостерона до альдостерона, закономерным исходом чего служит избыточное образование 18-гидроксикортикостерона. Секреция кортикотропина и кортизола, а также экскреция последнего с мочой не меняются. Процесс образования андрогенов не страдает.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить другие формы ВГКН, сопровождающиеся синдромом потери соли, псевдогиперальдостеронизм и врожденную гипоплазию коры надпочечников.

Для компенсации электролитных нарушений, как правило, достаточно добавления в пищевой рацион хлорида натрия. В ряде случаев показаны минералокортикоиды (флудрокортизон, фторкортизон и др.).

5.9.7. Недостаточность ароматазы (P450)

Ароматаза представляет собой энзим, благодаря которому осуществляется превращение тестостерона в эстрадиол. В результате этого дефекта блокируется образование эстрадиола (рис. 5.14).

Определение. Недостаточность ароматазы (дефицит P450arom) — врожденная дисфункция коры надпочечников, вызванная дефектами гена CYP19, характеризующаяся блокированием образования эстрадиола из тестостерона, с развитием клинических проявлений женского псевдогермафродитизма.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания служат мутации гена CYP19, кодирующего фермент P450arom, благодаря которому осуществляется превращение тестостерона в эстрадиол. Синтез глюкокортикоидов не страдает и в отсутствии стимулирующего влияния АКТГ гиперплазия надпочечников не развивается. Синтез тестостерона в яичниках в результате развития дефицита

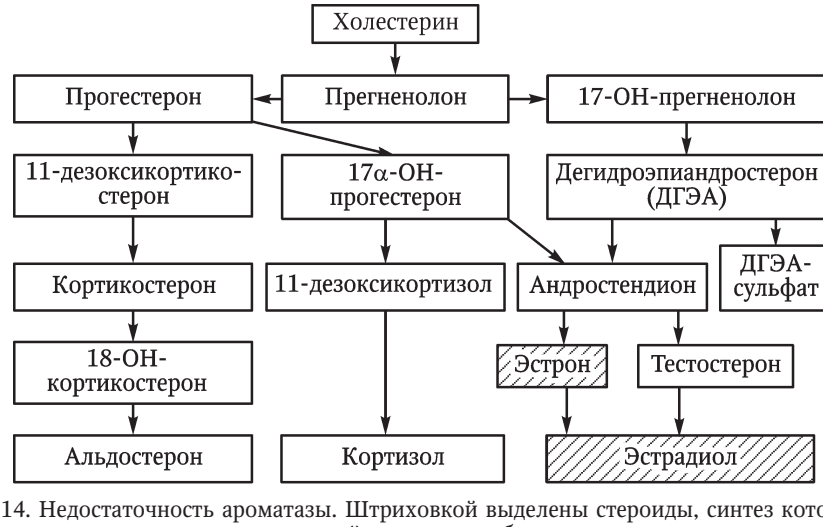


Рис. 5.14. Недостаточность ароматазы. Штриховкой выделены стероиды, синтез которых при описываемой патологии заблокирован

P450arom увеличивается, способствуя развитию вирильного синдрома. В результате этого дефекта блокируется образование эстрадиола (рис. 5.14).

Клинически недостаточность ароматазы у новорожденных девочек проявляется вирильным синдромом той или иной степени выраженности. В период полового созревания выявляются признаки гипергонадотропного гипогонадизма. Несвоевременное устранение гормональных нарушений может приводить к развитию первичной аменореи, поликистоза яичников, нередко остеопороза. Биосинтез кортизола и альдостерона не нарушается. В крови определяется значительное повышение уровня гонадотропных гормонов гипофиза и снижение содержания эстрадиола. Лечебные мероприятия заключаются в курсовом применении эстрогенов в сочетании с прогестинами.

Определение. Недостаточность оксидоредуктазы (дефицит P450or) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена POR, характеризующаяся развитием клинических проявлений, характерных для сочетанного дефицита P450c21 и дефицита P450c17.

Этиология и патогенез. Развитие данной формы ВГКН обусловлено различными мутациями гена POR, вызывающими недостаточность фермента P450-оксидоредуктазы, которая является донатором электронов для всех микросомальных ферментов семейства цитохрома P450 и осуществляет реакции гидроксилирования стероидных соединений совместно с цитохромами P450c17α и P450c21. Недостаточность P450-оксидоредуктазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется широким спектром фенотипических проявлений от изолированных поражений стероидного синтеза до классического синдрома Антли—Бикслера (Antley—Bixler), который сопровождается развитием тяжелых врожденных краниолицевых и скелетных аномалий и часто приводит к смерти уже в младенческом возрасте. В результате недостаточности P450-оксидоредуктазы отмечается дефицит кортизола (от клинически незначимого до жизнеугрожающего) и недоразвитие половых органов.

Клиническая картина зависит от степени выраженности генетического дефекта и того, какой из микросомальных ферментов семейства цитохрома P450 страдает в большей степени. У новорожденных девочек выявляются проявления ложного женского гермафродитизма. Прогрессирование вирильного синдрома в постнатальном периоде не наблюдается. Мальчики рождаются либо с нормально сформированными наружными гениталиями, либо с умеренно выраженными проявлениями мужского псевдогермафродитизма.

Диагностика. Верификация диагноза осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена POR и выявления повышенной концентрации в моче метаболитов прегненолона и прогестерона, а также метаболитов, связанных с дефицитом 17-гидроксилазы и 21-гидроксилазы.

Лечение индивидуальное и определяется выраженностью клинических проявлений. По показаниям проводится заместительная терапия глюкокортикоидами. При необходимости проводится пластика наружных гениталий. При синдроме Антли—Бикслера показано раннее хирургическое вмешательство с целью устранения костных дефектов черепа.

Прогноз при своевременной диагностике относительно благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

Балаболкин М. И. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников // Диагностика и лечение внутренних болезней : руководство для врачей : в 3 т. / под общей ред. Ф. И. Комарова. — М. : Медицина, 1991. — Т. 2 : Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / М. И. Балаболкин [и др.] / под ред. Е. В. Гембицкого. — 512 с.

Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : руководство. — М. : Медицина, 2002. — 752 с.

Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология : учебник для медицинских вузов. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 398 с. : ил.

Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии // Диагностика и лечение внутренних болезней : в 3 т. — М. : Медицина, 1991. — Т. 1 : Болезни сердечно-сосудистой системы, ревматические болезни. — С. 21—110.

Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Недостаточность надпочечников. — М. : Знание-М, 2002. — 320 с. : ил.

Калинин А. П., Майстренко Н. А. Хирургия надпочечников. — М. : Медицина, 2000. — 216 с.

Лейкок Д. Ф., Вайс П. Г. Основы эндокринологии : пер. с англ. — М. : Медицина, 2000. — 500 с. : ил.

Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология : руководство для врачей. — М. : Медицина, 1991. — 512 с.

Шустов С. Б., Яковлев В. А., Баранов В. Л., Карлов В. А. Артериальные гипертонии. — СПб. : Специальная Литература, 1997. — 320 с.