

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 2

Заболевания поджелудочной железы, паращитовидных и половых желез

Руководство для врачей

Под редакцией С. Б. Шустова

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

Санкт-Петербург
СпецЛит
2011

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

Авторы:

Баранов В. Л., Боровик Н. В., Волкова Е. А., Ворохобина Н. В., Габелова К. А.,
Иванов Н. В., Кадин Д. В., Кадин С. В., Майстренко Н. А., Потин В. В.,
Ромашевский Б. В., Сильницкий П. А., Тарасова М. А., Халимов Ю. Ш., 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. Шус-
Э64 това. — СПб. : СпецЛит, 2011. — Т. 2 : Заболевания поджелудочной желе-
зы, паразитовидных и половых желез. — 432 с. : ил.

ISBN 978-5-299-00363-5

В руководстве представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике заболеваний островкового аппарата поджелудочной железы, паразитовидных и половых желез, ожирения, полиэндокринопатий. Подробно рассмотрены вопросы коррекции нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом, лечения диабетических микро- и макроангиопатий. Большое внимание уделено клинической оценке результатов лабораторных функциональных тестов, вопросам дифференциальной диагностики и 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 2

Заболевания поджелудочной железы, паразитовидных и половых желез

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

Подписано в печать 21.06.2010. Формат 70 × 100^{1/16}.
Печ. л. 27,0 + 0,0625 вкл. Усл. печ. л. 35,1 + 0,08 вкл.
Тираж 1300. 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 978-5-299-00363-5 (т. 2)
ISBN 978-5-299-00364-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие	9
Глава 1. Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы (С. Б. Шустов, Н. А. Майстренко, Ю. Ш. Халимов, В. Л. Баранов, Б. В. Ромашевский)	11
1.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	11
1.2. Диагностика заболеваний поджелудочной железы	14
1.2.1. Оценка состояния инкреторной функции поджелудочной железы	14
1.2.2. Топическая диагностика островковоклеточных опухолей поджелудочной железы	29
1.3. Сахарный диабет	35
1.3.1. Краткая историческая справка	35
1.3.2. Определение и классификация	39
1.3.3. Распространенность	43
1.3.4. Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа	46
1.3.5. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа	52
1.3.6. Клиника	56
1.3.7. Диагностика	60
1.3.8. Лечение	63
1.3.9. Течение, прогноз и профилактика	93
1.3.10. Острые осложнения	95
1.3.11. Хронические осложнения	117
1.3.12. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины (В. В. Потин, Н. В. Боровик)	175
1.4. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	186
1.4.1. Общая характеристика и классификация	186
1.4.2. Инсулинома	192
1.4.3. Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)	203
1.4.4. Редкие нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	216
Литература	224
Глава 2. Заболевания паращитовидных желез (Ю. Ш. Халимов, С. В. Кадин)	226
2.1. Анатомия, физиология и методы диагностики	226
2.2. Гиперпаратиреоз	238
2.2.1. Первичный гиперпаратиреоз	239
2.2.2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз	252
2.3. Гипопаратиреоз	254
2.4. Синдромы резистентности к паратиреоидному гормону	263
Литература	268
Глава 3. Полиэндокринопатии (В. Л. Баранов, Д. В. Кадин)	270
3.1. Множественные эндокринные неоплазии	271
3.2. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы	279
Литература	283

Глава 4. Болезни яичников (В. В. Потин, К. А. Габелова, М. А. Тарасова) . . .	284
4.1. Анатомия и физиология яичников	284
4.1.1. Краткие анатомические сведения	284
4.1.2. Эмбриогенез яичников	288
4.1.3. Биосинтез, транспорт и деградация гормонов	289
4.1.4. Биологическое действие половых стероидных гормонов	290
4.1.5. Гипоталамо-гипофизарно-овариальная система	292
4.2. Методы обследования функции яичников	297
4.2.1. Определение уровня половых стероидных гормонов, гонадотропинов и пролактина в крови	297
4.2.2. Функциональные пробы и тесты	300
4.2.3. Ультразвуковое исследование	302
4.2.4. Диагностическая лапароскопия	304
4.2.5. Диагностика овариальной недостаточности	304
4.3. Гипогонадотропная недостаточность яичников	308
4.3.1. Первично-гипофизарная гонадотропная недостаточность	308
4.3.2. Гипоталамическая гонадотропная недостаточность	311
4.3.3. Гипогонадотропная недостаточность яичников при гиперпролактинемии и дефиците массы тела	314
4.3.4. Эстрогенсекретирующие опухоли	316
4.3.5. Полиостозная фиброзная дисплазия (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта)	317
4.4. Гипергонадотропная недостаточность яичников	317
4.4.1. Этиология и патогенез	317
4.4.2. Типичная форма дисгенезии гонад	318
4.4.3. Чистая дисгенезия гонад (синдром Свайера)	319
4.4.4. Смешанная дисгенезия гонад	319
4.4.5. Синдром тестикулярной феминизации	321
4.4.6. Ятрогенная первично-яичниковая недостаточность	321
4.4.7. Гипергонадотропная форма аутоиммунного оофорита	322
4.4.8. Гонадотропинсекретирующая аденома гипофиза	326
4.5. Нормогонадотропная недостаточность яичников	328
4.5.1. Ожирение	328
4.5.2. Синдром поликистозных яичников	330
4.5.3. Андрогенсекретирующие опухоли яичников	334
4.5.4. Надпочечниковая гиперандрогенемия — адреногенитальный синдром	335
4.5.5. Гипотиреоз	339
4.5.6. Сахарный диабет	340
4.5.7. Эндометриоз	340
4.5.8. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность	341
4.5.9. Дисфункциональные маточные кровотечения	344
4.6. Патология климактерического периода	345
4.6.1. Дисфункциональные маточные кровотечения в климактерическом периоде	346
4.6.2. Климактерический невроз	348
4.6.3. Патология постменопаузального возраста	350
Литература	352
Глава 5. Заболевания мужских половых желез (Н. В. Ворохобина, П. А. Сильницкий, Н. В. Иванов)	353
5.1. Онтогенез системы мужского гонадостата	353
5.2. Физиология системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин	356

5.3. Методы исследования системы мужского гонадостата	358
5.4. Задержка полового развития у мальчиков и подростков	361
5.5. Мужской гипогонадизм	366
5.5.1. Первичный гипогонадизм	366
5.5.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм	371
5.5.3. Нормогонадотропный гипогонадизм	375
5.6. Эректильная дисфункция	375
5.7. Нарушения половой функции у мужчин с сахарным диабетом	379
5.8. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями щитовидной железы	383
5.9. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями паразитовидных желез	385
5.10. Нарушения половой функции у мужчин с ожирением	385
5.11. Нарушения половой функции у мужчин при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями продукции соматотропного гормона	387
5.12. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями надпочечников	388
5.13. Гиперпролактинемический гипогонадизм у мужчин с нарушением секреции пролактина	390
Литература	391
Глава 6. Ожирение (Н. В. Ворохобина, Е. А. Волкова)	392
6.1. Эпидемиология ожирения	392
6.2. Этиология и патогенез ожирения	396
6.3. Классификация ожирения	402
6.4. Ожирение и метаболический синдром	405
6.5. Клиника ожирения	406
6.6. Ожирение и гипоталамический синдром пубертатного периода	413
6.7. Лечение ожирения	418
6.8. Профилактика и прогноз ожирения	430
Литература	432

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ	— артериальная гипертензия
АГС	— аденогенитальный синдром
АД	— артериальное давление
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АОК	— антитела к островковым клеткам
АПС	— аутоиммунный полиэндокринный синдром
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
БАО	— базальная желудочная секреция
ББ	— блокаторы β -адренорецепторов
БКК	— блокаторы медленных кальциевых каналов
БСПГ	— белок, связывающий половые гормоны
ВИП	— вазоактивный интестинальный полипептид
ГАД	— глутаматдекарбоксилаза
ГГ	— гипогонадотропный гипогонадизм
ГИП	— гастроинтестинальный пептид
гиперПТ	— гиперпаратиреоз
ГЛЮТ	— глюкозные транспортеры
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГОНС	— гиперосмолярное некетоацидотическое состояние
ГСПС	— глобулин, связывающий половые стероиды
ГТФ	— гуанидин трифосфат
ГФ	— гломерулярный фильтр
ДВН	— диабетическая вегетативная нейропатия
ДГА	— дегидроэпиандростерон
ДГТ	— дегидротестостерон
ДКА	— диабетический кетоацидоз
ДН	— диабетическая нейропатия
ДНф	— диабетическая нефропатия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	— двенадцатиперстная кишка
ДР	— диабетическая ретинопатия
ДСП	— дистальная симметричная полинейропатия
ДЭА	— дегидроэпиандростерон
ДЭА-С	— дегидроэпиандростерона-сульфат
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗПР	— задержка полового развития
ИАГ	— ингибиторы альфа-глюкозидаз
ИАП-1	— ингибитор активатора плазминогена-1
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИМТ	— индекс массы тела

МРТ	— магнитно-резонансная томография
ИНСД	— инсулинонезависимый сахарный диабет
ИР	— инсулинорезистентность
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста-1
КБМ	— клубочковая базальная мембрана
КЖС	— кислая желудочная секреция
КТ	— компьютерная томография
КТПС	— кортикотропинпродуцирующая субстанция
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛК	— лазерная коагуляция сетчатки
ЛНФ	— лютеинизация неовулировавшего фолликула
ЛП	— липопротеиды
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПЛ	— липопротеинлипаза
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛР	— лептиновый рецептор
МАО	— максимальная кислая желудочная секреция
МК	— меланокортин
МКГ	— меланоконцентрирующий гормон
мРНК	— митохондриальная рибонуклеиновая кислота
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРЩЖ	— медулярный рак щитовидной железы
МЭН	— множественные эндокринные неоплазии
НАДФ	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
НЖС	— ночная желудочная секреция
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
НЭН	— нейроэндокринные новообразования
ОБН	— острая болевая нейропатия
ОГИ	— органический гиперинсулинизм
ОГТТ	— оральная глюкозотолерантная проба
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
ОКОПЖ	— островковоклеточные опухоли поджелудочной железы
ОНМК	— острая недостаточность митрального клапана
ОЩЖ	— околощитовидные железы
ПГ	— первичный гипогонадизм
ПГК	— паранеопластическая гиперкальциемия
ПГП	— псевдогипопаратиреоз
ПЖ	— поджелудочная железа
ПЛГ	— плацентарный лактогенный гормон
ПМН	— проксимальная моторная нейропатия
ПОМК (РОМС)	— проопиомеланокортин
ПП	— панкреатический полипептид
ПРЛ	— пролактин
ПРЛКС	— панретинальная лазеркоагуляция сетчатки
ПСБ	— панкреатикоскопия с биопсией
ПСМ	— производные сульфаниламочевина

ПСП	— пероральный сахароснижающий препарат
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ПХНН	— первичная хроническая надпочечниковая недостаточность
ПЩЖ	— паразитовидные железы
РИА	— радиоиммунологический анализ
САСТ	— селективный артериальный стимулирующий тест
СА	— селективная ангиография
САА	— селективная артериальная ангиография
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет 1-го типа
СД2	— сахарный диабет 2-го типа
СЖК	— свободные жирные кислоты
СЗЭ	— гастринома (синдром Золлингера — Эллисона)
СК	— синдром Кальмана — де Мерсье
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СОЖ	— слизистая оболочка желудка
СПЯ	— синдром поликистозных яичников
ССЗ	— сердечно-сосудистое заболевание
СТГ	— соматотропный гормон
Т	— тестостерон
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин
ТАН	— торакоабдоминальная нейропатия
ТГ	— тяжелая гипогликемия
ТГЛ	— триглицеридлипаза
ТТГ	— тиреотропный гормон
УГТ	— коэффициент утилизации глюкозы тканями
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ФНО- α	— фактор некроза опухолей α
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХНКН	— хроническая недостаточность коры надпочечников
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦНС	— центральная нервная система
ЭД	— эректильная дисфункция
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
α -МЦСГ (α -MSH)	— α -меланоцитстимулирующий гормон
Ag-RP	— агути-связанный белок
APUD-система	— «Amine precursor uptake decarboxylation», т. е. система восприятия предшественника амина и его декарбоксации
CARP	— кокаин-амфетамин-регулируемый пептид
ОХМ	— оксинтомодулин
Hb _{A_{1c}}	— гликированный гемоглобин
5-ГОИУК	— 5-гидроксииндолуксусная кислота

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящем руководстве представлены современные данные о таких распространенных формах эндокринной патологии, как сахарный диабет, ожирение, болезни околощитовидных и половых желез.

Наиболее стремительно развивающимся разделом эндокринологии является диабетология, что объясняется широкой распространенностью сахарного диабета и необычайно высокими темпами роста заболеваемости этой формой патологии населения большинства стран мира. Без преувеличения можно сказать, что подавляющее число пациентов, с которыми приходится сталкиваться в повседневной работе врачам-эндокринологам поликлиник и стационаров, составляют больные, страдающие сахарным диабетом. Следует признать, что, несмотря на очевидные и значительные достижения в теории и практике диабетологии в последние годы, пока нет оснований говорить о кардинальных сдвигах в лечении сахарного диабета, о чем свидетельствуют по-прежнему неутешительные показатели смертности и инвалидизации этой категории больных.

Кроме того, пожалуй, ни одно из эндокринных заболеваний не подвергается такому частому пересмотру классификаций, критериев диагностики или целевых значений показателей углеводного и липидного обмена, как сахарный диабет. Учитывая эти факторы, авторы данного руководства значительное внимание уделили вопросам диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений. В книге наиболее полно представлены те разделы диабетологии, которые недостаточно освещены в других пособиях и учебниках или рассредоточены в периодической литературе. Так, в руководстве подробно рассматриваются современные представления о диабетических нейропатиях и диабетической нефропатии, особенности ведения больных при диабетических комах и принципы подготовки пациентов с сахарным диабетом к оперативным вмешательствам. Большое внимание уделено вопросам дифференциального диагноза urgentных состояний при заболеваниях эндокринной части поджелудочной железы. Весьма ценными, основанными на личном клиническом опыте, являются данные о влиянии сахарного диабета на репродуктивную функцию женщин.

Очевидно, что значительный интерес для практических врачей-эндокринологов представляют и другие рассматриваемые в данном руководстве разделы эндокринологии, посвященные проблемам ожирения, патологии околощитовидных желез и репродуктивной сферы, полиэндокринопатиям. Важно отметить, что сведения о болезнях женских и мужских половых желез, а также состоянии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мужчин при эндокринных заболеваниях в определенной мере уникальны, так как не только базируются на глубоком и всестороннем анализе литературных данных, но и являются результатом

самостоятельного многолетнего научного и клинического изучения рассматриваемых вопросов авторским коллективом.

Авторы стремились излагать материал в простой и доступной форме, предполагая значительный интерес к проблемам сахарного диабета и прочих эндокринопатий не только эндокринологов, но и врачей других специальностей. Надеемся, что книга окажется востребована и будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи населению.

Авторы далеки от мысли, что настоящее руководство является совершенным и лишено каких-либо недостатков, поэтому будут весьма признательны читателям за критические замечания.

Глава 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1. КРАТКИЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Поджелудочная железа — вторая по величине пищеварительная железа, в то же время выполняющая важные эндокринные функции. Она расположена в брюшной полости на уровне тел 1–2 поясничных позвонков позади желудка, от которого отделена сальниковой сумкой. Поджелудочная железа взрослого человека весит в среднем 80–100 г; ее длина составляет 14–18 см, ширина — 3–9 см, толщина — 2–3 см. Железа состоит из головки, тела и хвоста, имеет тонкую соединительнотканную капсулу и снаружи покрыта брюшиной.

Зачаток поджелудочной железы появляется в конце 3-й недели эмбриогенеза, когда образуются дорсальное и вентральное выпячивания стенки туловищной кишки, которые в дальнейшем срастаются в одну закладку органа. Разделение на экзокринную и эндокринную части железы происходит на 3-м месяце эмбриогенеза. Из эпителиальных разрастаний образуются ацинусы и выводные протоки. На концевых отделах последних появляются выпячивания в виде почек, которые отшнуровываются, образуя панкреатические островки. К моменту рождения обе части поджелудочной железы имеют достаточно дифференцированное строение, которое структурно и функционально усложняется в постнатальном периоде.

Эндокринная часть *pancreas* представлена группами эпителиальных клеток — инсулоцитов, скопления которых, отделенные от экзокринной части тонкой прослойкой соединительной ткани, получили название панкреатических островков (островки Лангерганса). Величина островков составляет 0,1–0,3 мм, а их общий вес не превышает $1/100$ массы железы. Больше всего островков расположено в хвосте поджелудочной железы. Островки пронизаны кровеносными капиллярами, эндотелий которых имеет fenestры, облегчающие поступление гормонов из островковых клеток в кровь через перикапиллярное пространство. В островковом эпителии выделяют 5 типов клеток: α -клетки, β -клетки, δ -клетки, δ_1 -клетки, PP-клетки.

α -Клетки (ацидофильные инсулоциты) вырабатывают глюкагон, имеют округлую форму, крупное круглое ядро и цитоплазму, содержащую ацидофильные гранулы. Эти клетки составляют около 20–25 % от всех инсулоцитов и располагаются по всему островку, иногда образуя скопления в его центральной части.

β -Клетки секретируют инсулин, имеют кубическую или призматическую форму, крупное темное ядро, содержат в цитоплазме осмиофильные, покрытые

мембраной гранулы и составляют основную массу клеток островка (70–75 % от общего количества инсулоцитов).

δ -Клетки вырабатывают соматостатин, имеют звездчатую форму с отростками (дендритические инсулоциты), содержат в цитоплазме гранулы средних размеров и плотности и составляют 5–10 % среди всех островковых клеток.

δ_1 -Аргирофильные клетки встречаются в островках в небольшом количестве, имеют в цитоплазме плотные аргирофильные гранулы, содержащие вазоактивный интестинальный полипептид.

РР-клетки вырабатывают панкреатический полипептид, расположены преимущественно по периферии островка, имеют полигональную форму и содержат в цитоплазме мелкие гранулы.

Поджелудочная железа кровоснабжается передней и задней верхними и нижней панкреатодуоденальными артериями, а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Венозный отток осуществляется через селезеночную, верхнюю и нижнюю брыжеечные, а также левую желудочную вены.

Ткани поджелудочной железы иннервируются ветвями блуждающих (преимущественно правого) нервов и симпатическими нервами из чревного сплетения. В интрамуральных вегетативных ганглиях находятся холинергические и пептидергические нейроны, волокна которых заканчиваются на островковых клетках с образованием нейроинсулярных комплексов.

Инсулин образуется в β -клетках поджелудочной железы. Предшественником гормона является проинсулин, состоящий из А- (21 аминокислотных остатка), В- (30) и С- (27–33) пептидных цепочек. Синтезированный проинсулин подвергается в аппарате Гольджи инсулоцитов протеолитическому расщеплению с образованием эквимольных количеств С-пептида и инсулина, которые поступают в везикулы и в дальнейшем под влиянием различных стимулов выделяются через перикапиллярное пространство в кровь. Часть гормона находится в крови в свободном состоянии (иммунореактивный инсулин), а другая — связывается с белками плазмы.

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Выделяют две фазы секреции инсулина в ответ на стимул: первая (быстрая) длится 2–3 мин и заключается в выбросе в кровь уже синтезированного инсулина (1-й пул); вторая фаза, более медленная, длится 25–30 мин, отражая скорость продукции гормона (2-й пул). Механизмы физиологической регуляции секреции инсулина представлены на рис. 1.1.

Главное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы, жировая ткань). В отличие от других полипептидных гормонов, вторичным мессенджером инсулина является не цАМФ, а инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые образуются в результате активации протеинкиназы С и последующего каскада внутриклеточных реакций, наступающих после взаимодействия инсулина со специфическим рецептором. Транспорт глюкозы через клеточную мембрану происходит с помощью белков-транспортеров двух классов: Na^+ — глюкозного транспортера и пяти изоформ мембранных белков — собственных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-5), расположенных в различных органах и тканях.

Инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и подавляет процессы глюконеогенеза и гликогенолиза. Результатом действия инсулина на углеводный обмен является снижение уровня глюкозы в крови.

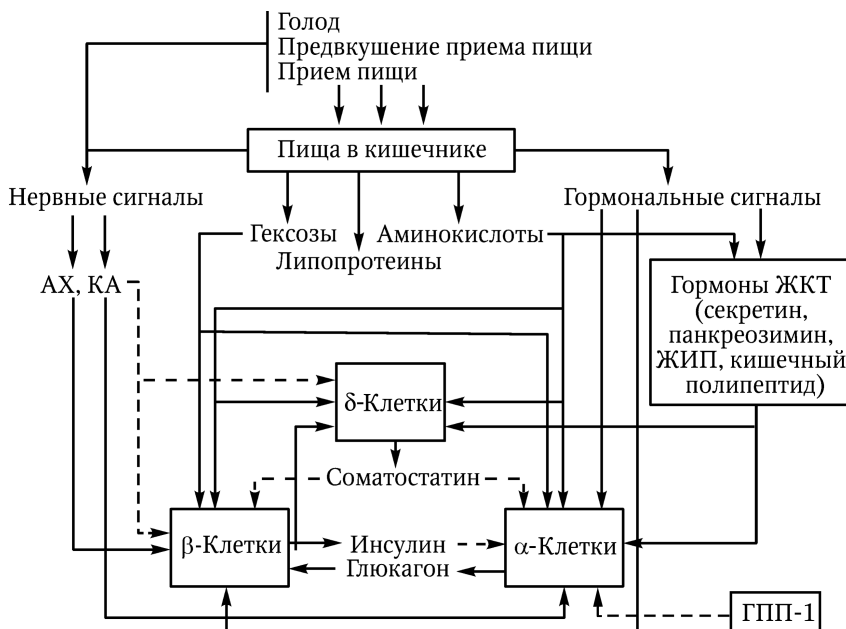


Рис. 1.1. Схема регуляции секреции инсулина, глюкагона, соматостатина (по: Теппермен Дж., Теппермен Д. Д., 1989 г., с изменениями):

→ стимулирующее влияние; - - - - - → ингибирующее влияние; АХ — ацетилхолин; КА — катехоламины; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЖИП — желудочный интестинальный пептид; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

Инсулин является мощным анаболическим гормоном, усиливающим синтез белков и липидов. Влияние инсулина на белковый обмен характеризуется стимулирующим эффектом на транспорт аминокислот через клеточную мембрану и синтез белка, а также торможением процессов протеолиза. Роль инсулина в липидном обмене определяется активацией процесса синтеза жиров и, напротив, подавлением липолиза.

К инсулиннезависимым тканям (в которых обмен глюкозы происходит без непосредственного участия инсулина) относятся почечная и нервная ткань, эндотелий сосудов, хрусталик, эритроциты.

До 40–60 % циркулирующего в крови инсулина метаболизируется в печени под влиянием глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а остальная часть гормона подвергается деградации в почках (под действием инсулиназы), а также в жировой ткани (с помощью протеолитических ферментов).

Глюкагон продуцируется α-клетками панкреатических островков, является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Помимо глюкозы в регуляции секреции глюкагона принимают участие соматостатин, аминокислоты, свободные жирные кислоты, симпатическая нервная система и гормоны желудочно-кишечного тракта (см. рис. 1.1).

К глюкагонзависимым тканям относятся печень и жировая ткань. Клеточные эффекты глюкагона опосредуются системой аденилатциклазы (цАМФ). Глюкагон обладает выраженным контринсулярным действием, которое реализуется через активацию процессов гликогенолиза, глюконеогенеза в гепатоцитах, а также липолиза, вследствие подавления образования основных гликолитических

ферментов и, напротив, стимуляции энзимов, участвующих в процессе глюконеогенеза и гормончувствительной липазы в жировой ткани. Глюкагон вызывает повышение уровня глюкозы, свободных жирных кислот в крови и активизирует процесс образования кетоновых тел в печени. Кроме того, глюкагон стимулирует гликогенолиз в сердечной мышце, что способствует увеличению сердечного выброса, расширению артериол, уменьшению периферического сосудистого сопротивления и усилению термогенеза. Под влиянием глюкагона повышается секреция инсулина, катехоламинов, СТГ, кальцитонина и экскреция с мочой электролитов. Инактивация глюкагона происходит преимущественно в печени и почках под влиянием карбоксипептидазы, трипсина, химотрипсина и других протеолитических ферментов.

Соматостатин образуется в δ -клетках поджелудочной железы, переднем гипоталамусе и в меньших количествах — в желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, сетчатке глаза. Этот гормон представляет собой тетрадекапептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков. Основная биологическая роль соматостатина заключается в подавлении секреции некоторых тропных гормонов гипофиза (СТГ, АКТГ, ТТГ), внутри- и внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желудочного сока. Соматостатин снижает сократимость желчного пузыря и перистальтику кишечника, уменьшает активность парасимпатической нервной системы. В то же время следует отметить, что механизм клеточного действия соматостатина изучен недостаточно.

Панкреатический полипептид секретируется РР-клетками островков поджелудочной железы, состоит из 36 аминокислотных остатков и оказывает стимулирующее действие на секрецию желудочного сока, а также подавляет секрецию ферментов поджелудочной железы, являясь антагонистом холецистокинина. Физиологическим стимулятором панкреатического полипептида является пища (жиры, белки, углеводы). Секреция панкреатического полипептида возрастает при стимуляции блуждающего нерва и введении гастрина, секретина, холецистокинина, однако функциональные и метаболические аспекты действия этого гормона изучены недостаточно.

1.2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.2.1. Оценка состояния инкреторной функции поджелудочной железы

Для лабораторной оценки функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы используются:

- исследование уровня глюкозы в крови натощак и после еды;
- определение экскреции глюкозы с мочой;
- изучение динамики уровня гликемии после нагрузки глюкозой или приема глюкокортикоидов, толбутамида;
- определение содержания в крови инсулина, С-пептида, глюкагона и других гормонов, инкретируемых поджелудочной железой;
- исследование в крови и моче различных биохимических параметров, зависящих от эндокринной функции поджелудочной железы (гликированный гемоглобин, фруктозамин, кетоновые тела, лактат и т. д.);
- проведение функциональных тестов для диагностики гипогликемических состояний.

Глюкоза крови. Разработано большое количество методов определения глюкозы в крови, их можно разделить на три группы: ферментативные, редуктометрические и методы с использованием цветных реакций. Общеизвестным в настоящее время является глюкозооксидазный метод. Применение ортотолуидина в большинстве развитых стран запрещено из-за его канцерогенности. Все международные стандарты диагностики нарушений углеводного обмена разработаны для плазмы венозной крови. Существуют формулы для пересчета уровня глюкозы, определяемой в капиллярной, цельной венозной и сыворотке крови на уровень в плазме венозной крови (Шустов С. Б. [и др]., 2001). Нормальное содержание глюкозы в капиллярной крови натощак варьирует от 3,4 до 5,6 ммоль/л.

Иногда уровень глюкозы выражают в мг % (в некоторых глюкозоанализаторах и наборах тест-полосок) или в ммоль/л. Пересчет из одной размерности в другую можно осуществить с помощью формул:

$$\text{Уровень глюкозы (мг \%)} = \text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times 18;$$

$$\text{Уровень глюкозы (ммоль/л)} = \text{уровень глюкозы (мг \%)} : 18.$$

Согласно исследованиям последних лет, у пожилых людей с возрастом происходит постепенное повышение уровня глюкозы крови, в связи с чем для правильной оценки нормальных значений уровня гликемии необходимо учитывать поправку, составляющую 0,056 ммоль/л (1 мг %) на каждый год жизни после 60 лет. Так, у лиц без нарушений углеводного обмена в возрасте 60–90 лет колебания гликемии натощак могут составлять 4,4–6,4 ммоль/л, а если возраст превышает 90 лет — 4,2–8,0 ммоль/л. Вместе с тем до настоящего времени неясно, является ли возрастное повышение гликемии физиологическим, и по международным критериям диагноз сахарного диабета и нарушенного уровня глюкозы, взятой натощак, устанавливается безотносительно к возрасту пациента.

Снижение содержания глюкозы в крови (гипогликемия) возникает при длительном голодании, нарушении всасывания углеводов (заболевания желудка и кишечника, демпинг-синдром), при хронических заболеваниях печени вследствие нарушения синтеза гликогена и уменьшения печеночного депо углеводов; при заболеваниях, связанных с нарушением секреции контринсулярных гормонов (гипопитуитаризма, хронической недостаточности коры надпочечников, гипотиреозе); при передозировке или неоправданном назначении инсулина и пероральных противодиабетических препаратов. У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, наиболее тяжелые гипогликемические состояния, вплоть до наступления гипогликемической комы, обычно развиваются при нарушении режима питания — пропуске приема пищи, приеме больших доз алкоголя или чрезмерных физических нагрузках. Легкие гипогликемические состояния могут наблюдаться при заболеваниях, протекающих с так называемой «функциональной» гиперинсулинемией: ожирении, сахарном диабете 2-го типа легкой степени. Для последнего характерно чередование эпизодов умеренной гипергликемии и небольшой гипогликемии через 3–4 ч после приема пищи, когда у некоторых больных еще сохраняется максимальный эффект от секреции инсулина в ответ на алиментарную нагрузку.

Иногда гипогликемические состояния отмечаются у лиц с заболеваниями центральной нервной системы: распространенных сосудистых нарушениях, последствиях инсультов. Механизм снижения уровня глюкозы у этих больных не вполне ясен. Наиболее тяжелые гипогликемии (за исключением случаев передозировки экзогенного инсулина) наблюдаются при органическом гиперинсулизме вследствие инсулиномы или гиперплазии β -клеток островков поджелудочной железы. В некоторых случаях содержание глюкозы в крови больных ги-

перинсулинизмом составляет менее 1 ммоль/л. Повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия) отмечается у больных с различными формами сахарного диабета.

При использовании ферментных методов диагноз сахарного диабета правомерен, если содержание глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови натощак составляет 6,1 ммоль/л и более, а при случайном взятии пробы крови — 11,1 ммоль/л и более (ВОЗ, 1999), подтвержденное при повторном исследовании через определенный промежуток времени.

В тех случаях, когда уровень глюкозы натощак превышает нормальные значения, но меньше 6,1 ммоль/л — в цельной или 7,0 ммоль/л — в плазме крови, а также лицам с выявленными факторами риска в отношении развития сахарного диабета (дети двух больных диабетом родителей; здоровый близнец из пары однояйцевых, если второй болен диабетом; матери, родившие детей массой 4 кг и более; пациенты с наличием генетического маркера сахарного диабета 1-го типа; лица с нарушениями толерантности к глюкозе в анамнезе) проводится *оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)*.

До проведения пробы обследуемый должен получать диету, содержащую не менее 125 г углеводов (этому требованию отвечают все столы госпитального пайка в России). Если пациент потреблял меньшее количество, в течение трех дней ему назначается диета с 150–200 г углеводов. Проба проводится утром натощак после 10–14 ч голодания (но не более 16 ч) на фоне обычной физической активности в положении сидя или лежа. У обследуемого берется капиллярная (венозная) кровь для определения уровня гликемии, после чего он принимает перорально 75 г глюкозы в 250–300 мл воды. Для детей доза составляет 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г. Второй раз кровь берут через 2 ч после приема глюкозы. Во время проведения пробы запрещается курить, пить кофе. Данный тест не проводится во время инфекционного заболевания, при повышении температуры тела.

Обследуемому устанавливается диагноз *сахарного диабета*, если уровень глюкозы цельной капиллярной (венозной) крови натощак составляет 6,1 ммоль/л и выше, а через 2 ч после приема глюкозы — 11,1 ммоль/л и выше (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Критерии диагностики сахарного диабета по результатам ОГТТ у взрослых (рекомендации экспертов ВОЗ, 1999)

Время определения	Глюкоза крови, ммоль/л			
	Плазма		Цельная кровь	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	≥ 7,0	≥ 7,0	≥ 6,1	≥ 6,1
Через 2 ч	≥ 11,1	≥ 12,2	≥ 10,0	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	< 7,0	< 7,0	< 6,1	< 6,1
Через 2 ч	7,8–11,1	8,9–12,2	6,7–10,0	7,8–11,1

В том случае, если уровень глюкозы цельной капиллярной крови натощак менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч находится в интервале от 7,8 до 11,1 ммоль/л, результат ОГТТ трактуется как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), что соответствует латентной (скрытой) форме сахарного диабета по ранее применявшейся классификации (Баранов В. Г., Оркодашвили Л. Ш., 1977). Особенностью современной трактовки таких результатов является то, что НТГ не является одной из форм сахарного диабета, а оценивается как предболезнь, т. е. состояние, при котором у пациента имеется высокий риск развития диабета в ближайшие годы.

Натощаковый уровень глюкозы плазмы венозной крови в диапазоне от 6,1 до 7,0 ммоль/л по рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) называется нарушенной гликемией натощак и свидетельствует о высоком риске развития сахарного диабета у пациента в ближайшие годы.

Проба обычно хорошо переносится, лишь в отдельных случаях могут наблюдаться тошнота, рвота, сердцебиение, слабость, головокружение. По мнению некоторых авторов, повторное проведение ОГТТ у детей и подростков при необходимости целесообразно проводить не раньше, чем через 1 мес. В тех случаях, когда есть основания ожидать нарушения всасывания глюкозы в кишечнике пациента (гипотиреоз, заболевания, сопровождающиеся стеатореей), может проводиться *тест с внутривенным введением глюкозы*.

Подготовка больного к тесту аналогична подготовке при проведении ОГТТ. Обследуемому в течение 5 мин внутривенно вводится глюкоза из расчета 0,5 г/кг массы тела в виде 25 % раствора. Кровь для определения уровня гликемии берется натощак, а также через 10, 20, 30, 45, 60 и 90 мин после введения глюкозы.

Для оценки пробы рассчитывается показатель K одним из следующих способов: $K = 70/T_{1/2}$, где $T_{1/2}$ — число минут, требуемых для снижения в 2 раза уровня гликемии, определенного через 10 мин после введения глюкозы; K — скорость исчезновения глюкозы из крови, выраженная в процентах за минуту от уровня, определенного через 10 мин после введения глюкозы; K — полулогарифмическая скорость снижения концентрации глюкозы от уровня, определенного через 10 мин и через 30 мин после введения глюкозы.

У здоровых людей показатель K составляет 1,2–2,2 и более. Если $1,0 < K < 1,2$, проба оценивается как сомнительная, а величина $K < 1,0$ предположительно указывает на сахарный диабет (Мазовецкий А. Г., Беликов В. К., 1987).

Наиболее ранние стадии нарушений углеводного обмена удается выявить с помощью *кортизон-* или *преднизолон-глюкозной пробы*. Проба проводится так же, как ОГТТ, однако за 8, 5 и 2 ч до ее начала обследуемый принимает *per os* по 50 мг кортизона или по 10 мг преднизолона. По данным В. Г. Баранова и Л. Ш. Оркодашвили (1977), если уровень гликемии через 1 ч после приема глюкозы превышает 11,1 ммоль/л, а через 2 ч — 8,5 ммоль/л, у больного диагностируется нарушенная толерантность к глюкозе. Диабетический характер пробы наиболее убедителен, если через 2 ч уровень глюкозы крови больше 10 ммоль/л. Следует отметить, что в литературе нет однозначных критериев трактовки результатов кортизон- и преднизолон-глюкозной пробы. Более того, в настоящее время данная проба не рекомендована к клиническому применению и используется, в основном, для научных исследований.

Диагностика гестационного сахарного диабета (диабет беременных), который возникает обычно в начале III триместра беременности, имеет свои особенности. При подозрении на скрытый сахарный диабет или при наличии факторов риска у беременных исследование глюкозы крови проводят сразу после наступления беременности. Показанием для углубленного изучения углеводного обмена служит уровень глюкозы натощак $\geq 5,8$ ммоль/л в плазме венозной крови или $\geq 5,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или венозной крови. Согласно рекомендациям ADA, исследование уровня гликемии следует проводить всем лицам между 24 и 28 неделями беременности. Обследование проводится в два этапа: на первом этапе выполняется часовой ОГТТ с 50 г глюкозы, а на втором — диагноз подтверждается с помощью трехчасового ОГТТ со 100 г глюкозы.

Часовой ОГТТ с 50 г глюкозы. Проба может проводиться в любое дневное время суток, а также после приема пищи. Обследуемая принимает 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч определяют уровень глюкозы в крови. В норме у беременных уровень глюкозы через час после нагрузки составляет $< 7,8$ ммоль/л. При наличии факторов риска рекомендуется повторение пробы через 4 недели. При гликемии от 7,8 до 11,1 ммоль/л показано проведение трехчасового ОГТТ. При гликемии, превышающей 11,1 ммоль/л, выставляется предварительный диагноз сахарного диабета, который требует подтверждения с помощью трехчасового ОГТТ.

Трехчасовой ОГТТ со 100 г глюкозы. Проба проводится утром натощак, через 12 ч после приема пищи. Обследуемая принимает внутрь 100 г глюкозы в виде раствора. При оценке проб венозной крови в вену предварительно устанавливается катетер. Взятие проб для определения уровня гликемии в плазме венозной или цельной капиллярной крови производится до, а также через 1, 2 и 3 ч после приема глюкозы. Диагноз гестационного сахарного диабета устанавливается в том случае, если в двух различных пробах крови содержание глюкозы превышает норму (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Нормальные показатели уровня глюкозы крови у беременных по данным трехчасового ОГТТ (рекомендации ADA, 2001)

Время определения	Глюкоза крови, ммоль/л
	Плазма венозной крови
Натощак	$< 5,3$
Через 1 ч	$< 10,0$
Через 2 ч	$< 8,6$
Через 3 ч	$< 7,8$

Глюкоза мочи. Существует значительное число качественных и количественных методов определения глюкозы в моче, однако наиболее широко используется поляриметрический метод, а также методы с применением индикаторных тест-полосок различных фирм-изготовителей.

У здорового человека глюкоза, попадающая в первичную мочу, полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Величина гликемии, при которой глюкоза начинает выделяться с мочой, называется почечным порогом глюкозы,

который составляет 9,0 ммоль/л и несколько увеличивается с возрастом. Таким образом, глюкоза может обнаруживаться в моче в двух случаях: при значительном увеличении гликемии и при нормальном содержании глюкозы в крови, но сниженном почечном пороге глюкозы (почечный диабет).

Нормогликемическая глюкозурия может быть первичной (идиопатической) или вторичной (на фоне почечной патологии), а также развиваться у лиц с синдромом де Тони — Дебре — Фанкони — наследственной тубулопатией, обусловленной дефектом ферментативных систем проксимального отдела канальцев почек, обеспечивающих процессы реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов. Крайне редко эпизоды умеренной глюкозурии могут наблюдаться у здоровых людей после значительной алиментарной нагрузки продуктами с высоким содержанием углеводов.

Учитывая вышеизложенное, все лица с глюкозурией должны исследовать уровень глюкозы в крови и по показаниям проводить ОГТТ для исключения сахарного диабета. У больных с установленным диагнозом сахарного диабета исследование глюкозурии проводится для оценки эффективности проводимого лечения и в качестве дополнительного критерия компенсации сахарного диабета. При этом процентное содержание глюкозы в моче само по себе не несет сколь-нибудь значимой информации, поскольку величина диуреза и, соответственно, истинная потеря глюкозы с мочой может широко варьировать при одной и той же ее концентрации. Необходимо рассчитывать суточную глюкозурию или глюкозурию в отдельных порциях мочи по формуле:

$$\text{Глюкозурия (г)} = [\text{об. мочи (мл)} \times \text{уровень глюкозы в моче (\%)}] : 100.$$

Уменьшение суточной глюкозурии свидетельствует об эффективности лечебных мероприятий. Следует отметить, что у больных сахарным диабетом может значительно изменяться почечный порог глюкозы, что затрудняет использование данного критерия. Иногда при стойкой нормогликемии сохраняется глюкозурия. В такой ситуации не следует усиливать противодиабетическую терапию из-за опасности возникновения гипогликемических состояний. Напротив, при развитии диабетического гломерулосклероза почечный порог глюкозы возрастает и глюкозурии может не быть при весьма выраженной гипергликемии.

В целях выбора правильного режима сахароснижающей терапии целесообразно исследовать глюкозурию в трех порциях мочи (при необходимости число порций может быть больше). Первая порция собирается с 8 до 16 ч, вторая — с 16 до 24 ч и третья — с 0 до 8 ч следующего дня. В каждой порции вычисляется глюкозурия в граммах по формуле, указанной выше. На основании полученного суточного профиля глюкозурии увеличивается (или назначается) доза противодиабетического препарата, максимум действия которого будет приходиться на период наибольшей глюкозурии. Например, больной получает интенсифицированную инсулинотерапию, включающую инъекции инсулина пролонгированного действия утром и вечером (базисная терапия) в сочетании с введением простого инсулина по 4 ЕД перед каждым приемом пищи. Содержание глюкозы в первой порции мочи 16 г, во второй — 10 г, в третьей порции — аглюкозурия. Очевидно, что глюкозурия в первых двух порциях мочи обусловлена, главным образом, посталиментарными пиками гликемии после завтрака и обеда, в связи с чем необходимо повысить утреннюю и дневную дозу простого инсулина.

Несмотря на широкую доступность средств контроля гликемии в настоящее время, коррекция лечения по глюкозурии продолжает сохранять определенное значение.

Гликированный гемоглобин. Гемоглобин, как и другие белки, находясь в растворе глюкозы, присоединяет к своей белковой части молекулы глюкозы за счет химических (неэнзиматических) связей. Эта реакция необратима. Количество гликированного белка пропорционально концентрации глюкозы и длительности инкубации. Поэтому уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в эритроцитах человека является интегральным показателем состояния углеводного обмена за предшествующие 90–120 дней, что соответствует длительности жизни эритроцита в организме (Гриншпун М. Н. [и др.], 1983).

Существует множество методов определения гликированного гемоглобина, наиболее точными из них являются хроматографические методы. В норме содержание HbA_{1c} составляет 4–5,5 % (нормальные показатели несколько варьируют при использовании различных методов определения HbA_{1c}). Уровень гликированного гемоглобина менее 6,5 % свидетельствует о хорошей компенсации заболевания в последние 3 месяца, 6,5–7,5 % — о субкомпенсации и более 7,5 % — о декомпенсации сахарного диабета (табл. 1.3).

В 1998 г. European Diabetes Policy Group ввела новые терапевтические цели в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа (табл. 1.4–1.6). Как видно из табл. 1.4–1.6, ликвидировано понятие субкомпенсации сахарного диабета, а также ужесточены нормативы по показателям липидного обмена и артериальному давлению. Различные уровни липидов и кровяного давления градируются не по принципу «компенсация — субкомпенсация — декомпенсация», а с точки зрения риска развития макро- и микроангиопатий, что в большей степени соответствует требованиям их первичной и вторичной профилактики, а также позволяет правильно оценить прогноз заболевания.

Таблица 1.3

Критерии компенсации сахарного диабета (European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель	Уровень компенсации		
	хороший (компенсация)	удовлетворительный (субкомпенсация)	плохой (декомпенсация)
Гликемия, ммоль/л:			
натошак	4,4—6,1	6,2—7,8	> 7,8
через 2 ч после еды	4,4—8,0	< 10,0	> 10,0
Глюкозурия, %	0	< 0,5	> 0,5
HbA ₁ , % (N < 7,5 %)	< 8,0	< 9,5	> 9,5
HbA _{1c} , % (N < 6,0 %)	< 6,5	< 7,5	> 7,5
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,2	5,2—6,5	> 6,5
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,7—2,2	> 2,2
ЛПВП,* ммоль/л	> 1,1	0,9—1,1	< 0,9
Индекс массы тела, кг/м ² :			
мужчины	< 25	< 27	> 27
женщины	< 24	< 26	> 26
АД, мм рт. ст.	< 140/90	< 160/95	> 160/95

* ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Таблица 1.4

Показатели углеводного обмена при сахарном диабете 1-го типа
(European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель	Норма (без диабета)	Адекватный уровень	Неадекватный уровень
HbA _{1c} (%) при норме 4,0—6,0	< 6,1	6,1—7,5	> 7,5
Самоконтроль глюкозы крови, ммоль/л (мг %):			
натошак перед едой	4,0—5,0 (70—90)	5,1—6,5 (91—120)	> 6,5 (>120)
через 2 ч после еды	4,0—7,5 (70—135)	7,6—9,0 (136—160)	> 9,0 (>160)
перед сном	4,0—5,0 (70—90)	6,0—7,5 (110—135)	> 7,5 (>135)

Таблица 1.5

Показатели липидного обмена при сахарном диабете 1-го типа*

Показатель, ммоль/л (мг %)	Риск сердечно-сосудистых осложнений			
	Норма	Низкий	Умеренный	Высокий
Холестерин общий	3,3—5,2	< 4,8 (< 185)	4,8—6,0 (185—230)	> 6,0 (> 230)
ХС ЛПНП	0—3,9	< 3,0 (< 115)	3,0—4,0 (115—155)	> 4,0 (> 155)
ХС ЛПВП	0,7—2,0	> 1,2 (> 46)	1,0—1,2 (39—46)	< 1,0 (< 39)
Триглицериды	0,45—1,86	< 1,7 (< 150)	1,7—2,2 (150—200)	> 2,2 (> 200)

* В последних международных рекомендациях требования по содержанию липидов ужесточены как при СД1, так и СД2. Так, целевым уровнем ХС ЛПНП признан 1,8 ммоль/л.

Таблица 1.6

Углеводный, липидный обмен и уровень АД при сахарном диабете 2-го типа
(European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
Углеводный обмен			
HbA _{1c} (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	≤ 6,0 (≤ 110)	> 6,0 (> 110)	≥ 7,0 (> 125)
в капиллярной крови (самоконтроль)	≤ 5,5 (≤ 100)	> 5,5 (> 100)	≥ 6,0 (> 110)
Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды), ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	< 7,5 (> 135)	≥ 7,5 (≥ 135)	> 9,0 (> 160)
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5 (> 135)	≥ 7,5 (≥ 135)	> 9,0 (> 160)
Липидный обмен			
Общий холестерин	< 4,8 (< 185)	4,8—6,0 (185—230)	> 6,0 (> 230)
ХС ЛПНП	< 3,0 (< 115)	3,0—4,0 (115—155)	> 4,0 (> 155)
ХС ЛПВП	> 1,2 (> 46)	1,0—1,2 (39—46)	< 1,0 (< 39)
Триглицериды	< 1,7 (< 150)	1,7—2,2 (150—200)	> 2,2 (> 200)
Уровень артериального давления			
АД, мм рт. ст.	< 130/80	130—140/80—85	> 140/85

Кроме HbA_{1c} , в крови присутствуют и другие формы гликированного гемоглобина (HbA_{1a} , HbA_{1b}). Определение общего гликированного гемоглобина HbA_1 (HbA_{1a+b+c}) не менее информативно, чем исследование HbA_{1c} . В норме уровень HbA_1 составляет 6–9 % от общего гемоглобина.

Исследование HbA_{1c} и HbA_1 целесообразно проводить в динамике с интервалами 3–4 мес. для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. Уровень гликированного гемоглобина не следует использовать для контроля за состоянием углеводного обмена у больных с уреимией, находящихся на гемодиализе, больных муковисцидозом, гемолитической анемией, а также при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями синтеза мембраны эритроцитов (микросфероцитоз, талассемия и др.).

Важно подчеркнуть, что надежный контроль за состоянием компенсации сахарного диабета может быть обеспечен лишь при одновременном систематическом определении показателей глюкозы крови и исследовании уровня гликированного гемоглобина, так как величина последнего у больных с плохой компенсацией углеводного обмена и длительными периодами гипогликемии может оказаться в пределах нормы.

Фруктозамин сыворотки крови. Фруктозамин является гликированным белком, механизм образования которых аналогичен таковому для HbA_{1c} . В отличие от последнего, уровень фруктозамина характеризует состояние углеводного обмена у пациента в течение 1–3 нед., предшествовавших исследованию, что связано с более коротким по сравнению с гемоглобином периодом полужизни белков крови. У здоровых людей уровень фруктозамина в сыворотке крови составляет 2–2,8 ммоль/л, у лиц с удовлетворительной компенсацией сахарного диабета – 2,8–3,2 ммоль/л, а при декомпенсации углеводного обмена происходит его повышение до 3,7 ммоль/л и выше. Исследование фруктозамина в крови является важным показателем для динамической оценки степени компенсации углеводного обмена у беременных и детей, страдающих сахарным диабетом.

Кетоновые тела крови и мочи. Кетоновые тела (ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота) образуются в печени из продуктов липолиза и кетогенных аминокислот – лейцина, изолейцина, валина. При абсолютной инсулиновой недостаточности происходит выраженная активация липолиза и усиливается активность гепатоцитов в β -окислении жирных кислот. В результате этого наблюдается повышение уровня кетоновых тел в крови и появление их в моче. Для определения кетоновых тел в крови используется йодометрический метод Энгфельда–Пинкуссена в модификации Лейтеса и Одинова и колориметрический метод с использованием салицилового альдегида (метод Нательсона). У здоровых людей уровень кетоновых тел составляет 0,9–1,7 ммоль/л (5–10 мг %) при определении йодометрическим методом и 0,3–0,4 ммоль/л (2–2,5 мг %) – при определении методом Нательсона.

Различные методики исследования кетоновых тел в моче (пробы Ланге, Ротеры, индикаторные полоски, наборы с таблетками для определения кетоновых тел) основаны на реакции нитропруссид натрия с кетоновыми телами в щелочной среде с развитием красно-фиолетового окрашивания. Результат определения обычно выражается полуколичественно: (+) – слабоположительная реакция, (++) и (+++) – положительная, (++++) – резко положительная.

Повышение концентрации кетоновых тел в крови и появление их в моче может наблюдаться при быстром похудании, в том числе при лечении полным голоданием. Наиболее частая причина кетоацидоза — выраженная декомпенсация сахарного диабета 1-го типа, а также длительно протекающего диабета 2-го типа при истощении β -клеток поджелудочной железы и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. Очень высокая кетонемия (до 100–170 ммоль/л) и резко положительная реакция мочи на ацетон отмечаются при кетоацидотической диабетической коме (Старостина Е. Г., 2004).

Молочная кислота крови. Для определения содержания лактата в крови используется метод по реакции с параоксидифенилом. Нормальный уровень молочной кислоты в крови составляет 0,6–1,3 ммоль/л (5,6–12 мг %). Концентрация молочной кислоты в крови значительно возрастает при лактатацидотической диабетической коме, которая обычно развивается у больных сахарным диабетом в сочетании с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной систем и при наличии хронической почечной недостаточности. Развитию лактатацидоза у таких больных способствует терапия бигуанидами (Старостина Е. Г., 2004).

Лабораторные показатели, перечисленные выше, а также некоторые общеизвестные биохимические тесты используются для дифференциальной диагностики различных видов диабетических ком и гипогликемической комы (табл. 1.7).

Таблица 1.7

Лабораторные критерии, используемые для дифференциальной диагностики коматозных состояний при сахарном диабете

Показатель	Вид комы			
	Кетоацидотическая	Гиперосмолярная	Лактатацидотическая	Гипогликемическая
Глюкоза крови	Значительно повышена, обычно выше 30 ммоль/л	Обычно выше 50 ммоль/л, может достигать 100 ммоль/л	Умеренное повышение или норма	Снижена
Глюкоза мочи	Значительная глюкозурия		Умеренная глюкозурия, иногда аглюкозурия	Нет
Кетоновые тела в крови	Резко повышены	Норма	Норма	Норма
Реакция мочи на ацетон	Резко положительная	Отрицательная		
pH крови	7,2—7,0 и ниже	Норма	7,2—7,0 и ниже	Норма
Осмолярность плазмы крови	Сначала норма, затем умеренное повышение	Повышена до 400 и более мосмоль/л	Норма	Норма
Молочная кислота крови	Норма	Норма	Значительное повышение	Норма

Иммунореактивный инсулин (ИРИ) сыворотки крови. Широко используются радиоиммунологический и иммуноферментный методы определения ИРИ. В норме уровень ИРИ сыворотки крови составляет 3–20 мкЕД/мл (РИА).

Секреция инсулина снижена при сахарном диабете 1-го типа, однако определение ИРИ не позволяет оценить функциональное состояние β -клеток у таких

больных, поскольку реактивы реагируют не только с эндогенным ИРИ, но и с препаратами экзогенно вводимого больному инсулина.

Содержание ИРИ в сыворотке крови значительно повышено, нередко до 60 мкЕД/мл и более, у лиц с органическим гиперинсулинизмом (инсулиномой, гиперплазией β -клеток, незидиобластозом). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на ранних стадиях болезни уровень ИРИ умеренно повышен, но длительное течение заболевания сопровождается постепенным снижением секреции ИРИ. Гиперинсулинемия также может обнаруживаться у лиц с акромегалией, ожирением, эндогенным гиперкортизолизмом, нарушенной толерантностью к глюкозе.

Определенное диагностическое значение имеет одновременное определение в крови уровня глюкозы и ИРИ с расчетом отношения ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (мг %). У здоровых людей этот показатель всегда ниже 0,4, а у больных с инсулиномой этот показатель выше 0,4 и нередко достигает 1.

Учитывая, что выделены более 50 этиологических и патогенетических разновидностей гипогликемического синдрома, среди которых органический гиперинсулинизм не является наиболее частой причиной гипогликемии, для диагностики этой формы патологии часто необходимо применять функциональные тесты: пробу с толбутамидом, пробу с голоданием, пробу с глюкагоном.

Проба с голоданием. У здоровых лиц голодание сопровождается подавлением секреции инсулина и снижением гликемии до определенного уровня. У больных инсулиномой секреция инсулина не подавляется голодом и более значительно снижается уровень глюкозы в крови, в связи с чем значительно возрастает отношение ИРИ/глюкоза.

Тест проводится только в стационарных условиях. Во время пробы пациенту разрешается пить воду и чай без сахара, при этом его физическая активность не ограничивается. Голодание начинается с 20.00–24.00 ч дня, предшествующего началу пробы, и продолжается в течение 12–24 ч (у взрослых при отсутствии гипогликемии — до 72 ч). Утром больному устанавливается венозный катетер или игла-бабочка и производится взятие крови, которое в последующем повторяется через каждые 1–2 ч для определения глюкозы в плазме и ИРИ — в сыворотке крови. При появлении признаков гипогликемии берут внеочередную пробу крови и прекращают исследование после внутривенного введения 40–60 мл 40 % раствора глюкозы.

У здоровых людей и лиц с гипогликемиями функционального генеза на фоне голодания в течение 24–72 ч гипогликемия, как правило, не развивается, содержание глюкозы в плазме крови может уменьшаться до 1,7 ммоль/л у женщин и до 2,7 ммоль/л — у мужчин; отмечается снижение уровня ИРИ до 4,0 мкЕД/мл и ниже, а также соотношения ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (ммоль/л) ≤ 5 .

У лиц с органическим гиперинсулинизмом развивается тяжелое гипогликемическое состояние (у 70 % больных в 1-е сут., у 25 % — на 2-е сут, у 5 % — на 3-и сут. голодания) со снижением уровня глюкозы $< 1,7$ ммоль/л. В ходе пробы секреция инсулина не уменьшается и обычно превышает 10 мкЕД/мл, а соотношение ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (ммоль/л) становится > 5 .

Проба с глюкагоном. Эта проба основана на стимулирующем действии глюкагона на функцию β -клеток и процессы гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, что приводит к гипергликемии и увеличению выброса инсулина, более выраженному у больных с органическим инсулинизмом.

Проба проводится в стационарных условиях утром натощак. После постановки венозного катетера и взятия крови для определения исходного уровня глюкозы в плазме и ИРИ — в сыворотке крови обследуемому внутривенно струйно вводится глюкагон в дозе 1 мг. Повторное взятие крови для определения глюкозы и ИРИ осуществляют через 3, 6, 15, 20, 30 и 60 мин после введения глюкагона.

В норме, через 3–15 мин после введения глюкагона возрастает уровень глюкозы, а содержание ИРИ в сыворотке крови увеличивается до 70 мкЕД/мл и выше. Через 30–60 мин после введения глюкагона уровень глюкозы снижается до исходного и ниже, а также нормализуется содержание в крови ИРИ, в связи с чем гипогликемия не развивается.

У 70–80 % больных с органическим гиперинсулинизмом концентрация ИРИ в сыворотке крови через 3–30 мин после введения глюкагона значительно возрастает и превышает 130 мкЕД/мл. В некоторых случаях, чтобы определить максимальную концентрацию ИРИ, приходится брать пробы крови каждые 5 мин в интервале от 6 до 30 мин исследования. У части больных через 30–60 мин после введения глюкагона уровень гликемии становится намного ниже исходного и развивается гипогликемия.

У пациентов с ожирением и лиц, принимающих сульфаниламидные препараты, можно получить ложноположительные, а у больных, получающих тиазидовые диуретики, diaзоксид или фенитоин, напротив, ложноотрицательные результаты.

С-пептид сыворотки крови. С-пептид — это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого из проинсулина образуются эквимолярные количества инсулина и С-пептида, секретируемые в кровь. Учитывая, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, определение этого белка в сыворотке крови позволяет оценить функцию β -клеток поджелудочной железы у больных сахарного диабета, получающих инсулин. Это в ряде случаев помогает в дифференциальной диагностике диабета 1-го и 2-го типа и иногда дает основания перейти с инсулинотерапии на лечение пероральными препаратами пациентов со 2-м типом сахарного диабета, которым по тем или иным причинам были неоправданно назначены препараты инсулина. Концентрация С-пептида в сыворотке крови здоровых людей при использовании метода РИА варьирует от 0,5 до 3 нг/мл.

Для диагностики органического гиперинсулинизма применяется супрессивная проба с инсулином, которая основана на том, что экзогенный инсулин подавляет продукцию инсулина и С-пептида нормальными β -клетками и не влияет на секреторную активность опухолевых клеток.

Проба проводится только в стационаре. Обследуемому утром натощак или после легкого завтрака устанавливают внутривенную инфузионную систему и берут кровь для определения исходных уровней глюкозы в плазме и С-пептида в сыворотке крови. При уровне гликемии менее 2,7 ммоль/л проведение пробы противопоказано. Обследуемому внутривенно капельно на изотоническом растворе NaCl с постоянной скоростью вводится простой инсулин (актрапид, инсулрап, хумулин Р и др.) в дозе 0,1 ЕД/кг массы тела в течение 60 мин. Взятие крови для повторного определения глюкозы и С-пептида осуществляется через 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 90 мин после начала инфузии инсулина.

Результаты считаются достоверными при снижении уровня глюкозы крови до 2,2 ммоль/л и ниже хотя бы в одной из проб. В норме и при медикаментоз-

ной гипогликемии уровень С-пептида снижается более чем в 1,5 раза, достигая 0,4 нмоль/л и ниже. У больных инсулиномой концентрация С-пептида в сыворотке крови не изменяется или снижается менее чем в 1,5 раза и не достигает 0,4 ммоль/л.

Проинсулин сыворотки крови. В процессе секреции инсулина в кровь попадают небольшие количества проинсулина. Для определения уровня проинсулина в крови используется радиоиммунологический метод. Пробы крови должны быть отцентрифугированы на ледяной бане, сыворотка немедленно отделена и заморожена. В норме содержание в крови проинсулина не должно превышать 30 % от уровня ИРИ. Повышение уровня проинсулина натошак более 40 % от уровня ИРИ характерно для больных инсулиномой, а также может встречаться у лиц с наследственными дефектами синтеза инсулина.

Исследование секреции проинсулина в сочетании с определением уровней ИРИ, С-пептида и глюкозы в крови полезно при проведении дифференциальной диагностики органического гиперинсулинизма с гипогликемиями, обусловленными приемом сахароснижающих препаратов (табл. 1.8).

Таблица 1.8

Дифференциально-диагностические лабораторные критерии органического гиперинсулинизма и медикаментозных гипогликемий

Содержание в крови	Инсулинома	Экзогенное введение инсулина	Прием сульфаниламидных препаратов
ИРИ	↑	↑↑	↑
Отношение ИРИ/глюкоза	↑	↑↑	↑
С-пептид	↑	Н, ↓	↑
Проинсулин	↑	Н, ↓	Н

Обозначения: ИРИ — иммунореактивный инсулин; Н — норма; ↑ — повышение; ↓ — снижение показателей.

В ряде случаев как для научно-исследовательских, так и для клинических целей бывает необходимо оценить чувствительность тканей к инсулину, в частности при оценке степени тканевой инсулинорезистентности. Для решения этой задачи используется *клемп-метод*.

Исследование проводится с помощью биостатора — аппарата искусственной поджелудочной железы. В течение 5 ч осуществляется постоянная внутривенная инфузия простого инсулина со скоростью 40 мЕД/м² поверхности тела в минуту на физиологическом растворе с добавлением 20 % раствора альбумина, препятствующего сорбции инсулина на стенках флакона и инфузионной системы. При этой скорости введения инсулина уровень его в плазме составляет от 80 до 113 мкЕД/мл, в результате чего полностью подавляется выработка эндогенного инсулина — для этого обычно достаточна концентрация 50 мкЕД/мл, а также угнетается продукция глюкозы печенью (Старостина Е. Г., Анциферов М. Б., 1991).

Одновременно проводится постоянное вливание глюкозы в количествах, необходимых для поддержания эугликемии. В таких условиях утилизируется только экзогенная глюкоза, и количество вводимой глюкозы характеризует то ее количество, которое усваивается тканями. Рассчитывается коэффициент утилизации глюкозы тканями (УГТ), равный массе глюкозы, метаболизируемой при эугликемии на единицу массы тела больного в минуту. Чем ниже УГТ, тем выра-

женнее инсулинорезистентность у пациента. Для расчета УГТ берут величины, полученные в течение последних 2 ч исследования, так как стабилизация показателей наступает через 2–2,5 ч от начала теста.

В настоящее время существуют методы определения антител к компонентам островковых клеткок (GAD₆₅, IA-2, IA-2B др.) поджелудочной железы. Известно, что у лиц с диабетом 1-го типа эти антитела появляются за несколько лет до клинической манифестации заболевания и исчезают из циркуляции примерно через 1 год после начала ИЗСД. Имеется два клинических показателя к определению АОК. Это исследование следует проводить лицам с высокой вероятностью развития сахарного диабета 1-го типа. Кроме того, выявление АОК у больных сахарным диабетом 1-го типа свидетельствует о целесообразности проведения им плазмафереза и плазмолимфоцитафереза с целью снижения интенсивности аутоиммунного процесса и сохранения резидуальной функции β-клеток. В некоторых случаях определение антител к островковым клеткам может быть дополнительным тестом в дифференциальной диагностике диабета 1-го и 2-го типа при впервые выявленных нарушениях углеводного обмена.

Определенное клиническое значение имеют методы определения других гормонов, продуцируемых островками поджелудочной железы.

Гастрин плазмы крови. Гастрин в норме вырабатывается G-клетками, расположенными в антральном отделе желудка и верхних отделах тонкого кишечника. Физиологическое действие гастрина заключается в стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина желудочными железами. Разработан радиоиммунологический метод определения гастрина. Нормальный уровень — 20–100 пг/мл. Содержание гастрина в плазме крови значительно повышается (более 500 пг/мл) при гастриноме — опухоли из измененных δ-клеток панкреатических островков (синдром Золлингера—Эллисона). Гипергастринемия также может наблюдаться у больных с В₁₂-дефицитной анемией, атрофическим гастритом, раком желудка, хронической почечной недостаточностью (у 50 % больных). Снижение уровня гастрина в крови наблюдается при резекции антрального отдела желудка в сочетании с ваготомией.

Интерпретация данных о секреции гастрина должна проводиться с учетом показателей кислотности желудочного сока. Так, для синдрома Золлингера — Эллисона характерна гипергастринемия с высокой продукцией соляной кислоты. Для других заболеваний, протекающих с повышением секреции гастрина, характерна нормальная или сниженная кислотопродуцирующая функция желудка. В сомнительных случаях (например, при гиперсекреции соляной кислоты и пограничных или несколько повышенных значениях секреции гастрина) используются тесты стимуляции кальцием и секретинном.

Тест стимуляции кальцием. Данный тест проводится у больных с подозрением на синдром Золлингера—Эллисона без существенного повышения базального уровня гастрина и в качестве подтверждающего теста после положительной пробы с секретинном. Он основан на неадекватно высоком повышении секреции гастрина опухолевыми клетками в ответ на стимуляцию кальцием.

Обследуемому в утренние часы натощак в кубитальную вену устанавливается инфузионная система, а на контрлатеральной стороне — венозный катетер, из которого берут кровь для определения фонового уровня гастрина в сыворотке. Затем в течение 4 ч больному внутривенно капельно вводится глюконат кальция в дозе 15 мг/кг массы тела, разведенный в 500 мл 0,9 % раствора хлорида

натрия. Повторное взятие крови для определения уровня гастрина производится через 1, 2, 3 и 4 ч после начала введения глюконата кальция.

У здоровых людей в ходе пробы содержание гастрина существенно не изменяется или повышается незначительно. У больных гастриномой отмечается более чем двукратное (обычно > 400 пг/мл) по сравнению с исходным уровнем увеличение содержания гастрина в крови.

Тест стимуляции секретинном. Этот тест основан на парадоксальном стимулирующем эффекте секретина, оказываемом на продукцию гастрина опухолевыми клетками, и является наиболее информативной пробой при диагностике гастриномы.

Больному в утренние часы натощак устанавливается венозный катетер, из которого берется кровь для определения фонового уровня гастрина в сыворотке. Затем внутривенно болюсно в течение 30 с вводится секретин в дозе 2–3 ЕД/кг массы тела, разведенный в 0,9 % растворе NaCl. Пробы крови для определения уровня гастрина повторно берут через 15, 30, 45, 60 мин после введения секретина. У здоровых людей содержание в крови гастрина при введении секретина не изменяется или слегка снижается. У больных гастриномой отмечается отчетливое повышение содержания в крови гастрина (более 100–1400 пг/мл в зависимости от исходного уровня) через 5 мин после введения секретина с пиком секреции на 45-й и 60-й минутах пробы.

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Для определения ВИП в плазме крови используется радиоиммунологический метод. Нормальное его содержание составляет 23–63 пг/мл. Уровень ВИП значительно повышается у больных опухолями из островковых клеток поджелудочной железы, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид, клинически проявляющимися синдромом водной диареи–гипокалиемии–ахлоргидрии (синдром Вернера – Моррисона).

Глюкагон плазмы крови. Определяется радиоиммунологическим методом. Кровь для исследования глюкагона (так же, как и гастрин, ВИП и соматостатин) берут в пробирку, содержащую небольшое количество 6 % этилендиаминтетраацетата (антикоагулянт) и апротинина или контрикала (ингибитор протеаз). Нормальный уровень глюкагона в плазме крови составляет 60–200 пг/мл.

Умеренное повышение содержания глюкагона наблюдается при голодании, декомпенсации сахарного диабета, хронических заболеваниях печени, тяжелом панкреатите, хронической почечной недостаточности, гиперлиппротеинемии III и IV типов, тяжелом стрессе (травма, инфекции, ожоги), акромегалии. Значительное повышение уровня глюкагона в крови является признаком глюкагономы – опухоли из панкреатических α -клеток, клинически проявляющейся диспептическими расстройствами, дерматитом, сахарным диабетом, протекающим по типу инсулиннезависимого, психическими расстройствами, диареей, венозным тромбозом, анемией и похуданием.

Продукция глюкагона может снижаться у пациентов, страдающих муковисцидозом, хроническим панкреатитом, при состоянии после панкреатэктомии.

Соматостатин плазмы крови. В плазме крови соматостатин определяется радиоиммунологическим методом. В норме его содержание должно быть менее 25 пг/мл. Секреция соматостатина в крови может возрастать при акромегалии и сахарном диабете 1-го типа. Существенное увеличение продукции этого гормона

обнаруживается при соматостатиноме — опухоли из панкреатических D-клеток, для которой характерны холелитиаз, сахарный диабет, диарея, стеаторея, гипохлоридрия, анемия и похудание.

Хромогранин А плазмы крови. Хромогранин А — это белок, содержащийся в клетках APUD-системы, в том числе в эндокринных клетках поджелудочной железы. В плазме крови определяется радиоиммунологическим методом. Содержание у здоровых людей варьирует от 100 до 320 нг/мл. Уровень хромогранина А может значительно повышаться у лиц с островковоклеточными опухолями поджелудочной железы. Это позволяет использовать определение хромогранина А в качестве маркера таких опухолей. Чувствительность метода составляет 94 %, а специфичность приближается к 100 %. Вместе с тем необходимо учитывать, что увеличение содержания хромогранина А наблюдается при апудомах самой различной локализации и функциональной активности, поэтому результаты исследования концентрации этого белка должны оцениваться только в комплексе с результатами гормональных и интраскопических исследований.

1.2.2. Топическая диагностика островковоклеточных опухолей поджелудочной железы

Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы (ОКОПЖ) относятся к группе гастроэнтеропанкреатических новообразований и могут развиваться из различных клеток панкреатических островков. В 85 % случаев ОКОПЖ функционально активны и имеют отчетливую клиническую симптоматику. Примерно в 15 % случаев выявляются функционально неактивные ОКОПЖ, протекающие бессимптомно. К причинам латентного течения ОКОПЖ относят: продукцию малых (клинически незначимых) количеств гормона; выработку биологически неактивных форм гормона или нарушение процессов его высвобождения; случаи, когда значительная гиперсекреция гормона не имеет клинических проявлений из-за физиологических свойств последнего (например, панкреатический полипептид).

Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы относятся к редким новообразованиям с частотой 1 случай на 1 млн населения в год. Они чаще выявляются у лиц молодого и среднего возраста и не зависят от пола. Несмотря на то что большинство функционирующих ОКОПЖ обладают мультигормональной активностью, в зависимости от преобладающего характера секреции выделяют инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, випомы, соматостатиномы и АКТП-продуцирующие опухоли, которые существенно отличаются по локализации, степени злокачественности, частоте метастазирования, возможности мультицентричного роста (табл. 1.9 и 1.10). Среди ОКОПЖ наиболее часто встречаются инсулиномы и гастриномы.

Установлена отчетливая взаимосвязь между размерами, строением и течением ОКОПЖ, за исключением гастрином. Так, опухоли малых размеров чаще характеризуются гомогенным строением и протекают без локальной инвазии и метастазирования. Опухоли больших размеров обычно содержат очаги кистозной дегенерации, некрозов, кальцификации; прорастают в сосуды и нервы и имеют отдаленные метастазы. Как правило, клинические проявления крупных ОКОПЖ менее выражены, чем опухолей малых размеров.

Таблица 1.9

Характеристика ОКОПЖ по размерам и локализации

Тип ОКОПЖ	Размер	Панкреатическая локализация, %			Внепанкреатическая локализация, %
		Головка	Тело	Хвост	
Инсулинома	Малый	30	40	30	< 5
Гастронома	Малый, средний	> 70	10	10	< 25
Глюкагонома	Большой	12	38	50	0
Випома	Малый	20	40	40	0
Соматостатинома	Большой	—	—	—	30

Таблица 1.10

Характеристика ОКОПЖ по степени злокачественности и особенностям роста

Тип ОКОПЖ	Мультицентричный рост, %	Злокачественность, %	Частота метастазирования, %
Инсулинома	10	5—16	31
Гастронома	20—40	60	50—80
Глюкагонома	2—4	82	> 50
Випома	20	50	50
Соматостатинома	10	> 90	75

Наибольшие трудности для топической диагностики представляют инсулиномы, гастриномы и випомы, что связано с их малыми размерами. Так, диаметр 50—70 % инсулином не превышает 2 см, а около 30 % гастрином — 1 см. Кроме того, гормонально-активные ОКОПЖ часто бывают множественными, особенно при синдроме МЭН1, и имеют внепанкреатическое расположение (гастронома, соматостатинома). Указанные особенности требуют использования более сложных методов визуализации и нередко их комбинаций, которые не всегда оказываются эффективными. Так, около 40 % больных с гастриномами подвергаются хирургическому вмешательству без предоперационной локализации первичного очага.

Топическая диагностика функционально неактивных ОКОПЖ обычно не вызывает затруднений, но, как правило, оказывается поздней, так как в большинстве случаев к моменту выявления опухоль достигает значительных размеров и имеет отдаленные метастазы.

Различают дооперационные и интраоперационные методы топической диагностики ОКОПЖ. Из дооперационных методов основными являются УЗИ, КТ и МР-томография, а также селективная ангиография и чрескожная чреспеченочная катетеризация портальной вены с забором проб. Кроме того, в последние годы за рубежом большое распространение получил метод скинтиграфии соматостатиновых рецепторов после введения больному меченых аналогов соматостатина. Во время операции для локализации опухоли используется палпация в сочетании с ультразвуковым исследованием.

Ультразвуковое исследование. Трансабдоминальное (рутинное) УЗИ является наиболее простым и доступным методом диагностики ОКОПЖ, позволяющим достаточно надежно визуализировать опухоль крупных размеров, превышающих 2 см. Данный метод менее эффективен при малых размерах новообразования, в связи с чем чувствительность трансабдоминального УЗИ составляет 20–30 % при диагностике гастрином и 20–75 % – при выявлении инсулином. Большинство ОКОПЖ представляют собой образования округлой или овальной формы с ровными краями и сниженной экзогенностью по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы. Трансабдоминальное УЗИ эффективно для выявления метастазов ОКОПЖ в печени, которые могут быть как гипо-, так и гиперэхогенными. Гиперэхогенность очагов, выявляемых в печени, в ряде случаев помогает подтвердить их происхождение из ОКОПЖ, так как метастазы в печень первичной аденокарциномы поджелудочной железы обычно являются гипоэхогенными.

Метод трансабдоминального УЗИ мало пригоден для обнаружения опухолей размером меньше 2 см, хотя пределом его чувствительности для диагностики островковых новообразований считается опухоль размером 7 мм. Следует подчеркнуть, что точность ультразвуковой диагностики в значительной степени зависит от квалификации специалиста, производящего исследование.

В некоторых случаях доплерографическую информацию может дать ультразвуковая доплерография, основанная на выявлении изменений васкуляризации паренхимы железы в месте расположения опухоли. Оценка диагностической значимости этого метода у небольшой группы больных с ОКОПЖ показала, что рутинная цветная доплерография позволяет выявить внутриопухолевое кровоснабжение примерно в 25 %, а эндоскопическая модификация этого метода – в 100 % случаев.

В последние годы для диагностики ОКОПЖ все шире используется эндоскопическое УЗИ, которое выполняется с помощью высокочастотного датчика (10 МГц), находящегося внутри вводимого в желудок эндоскопа и позволяет визуализировать опухоли в головке и теле (но не в хвосте) поджелудочной железы, прилегающих к стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

Данный метод значительно эффективнее трансабдоминального УЗИ при выявлении опухолей малых размеров. Так, в группе больных с одиночными эндокринными опухолями *pancreas*, которые не удалось визуализировать с помощью УЗИ и КТ, в 80 % случаев положительный результат получен при эндоскопическом УЗИ. При этом средний размер опухолей составил всего 1,3 см в диаметре. Чувствительность эндоскопического УЗИ при диагностике ОКОПЖ составляет 77–94 %.

В ряде случаев используется интраоперационное УЗИ, когда высокочастотный датчик устанавливается во время операции непосредственно на поджелудочную железу. В связи с хорошим пространственным разрешением данный метод является наиболее эффективным для выявления ОКОПЖ малых размеров, чувствительность которого составляет 75–100 %, что превышает чувствительность всех других методов дооперационной диагностики. Важно отметить, что чувствительность топической диагностики инсулином при сочетании интраоперационного УЗИ и пальпации составляет 100 %, что позволяет некоторым авторам отрицать необходимость локализации инсулином до оперативного вмешательства.

Вместе с тем интраоперационное УЗИ недостаточно эффективно выявляет внепанкреатические ОКОПЖ (в стенке *duodenum*, парааортально и т. д.), что определяет меньшую точность визуализации гастрином с помощью данного метода по сравнению с инсулиномами. Кроме того, чувствительность интраоперационной эхолокации в случаях мультицентрического роста ОКОПЖ составляет лишь 50 %.

Компьютерная томография. Этот метод лишен отдельных недостатков УЗИ при топической диагностике ОКОПЖ. В частности, поджелудочная железа и ее хвост хорошо визуализируются несмотря на наличие газа в кишечнике.

Диагностика крупных ОКОПЖ методом КТ обычно не вызывает затруднений. С помощью КТ удается с высокой точностью определить размеры и распространенность опухоли, а также такие особенности ее строения, как наличие кальциноза, фиброза, некротических изменений, кистозной дегенерации и т. д.

Выявление ОКОПЖ малых размеров методом КТ основано на их повышенной васкуляризации. Компьютерная томография позволяет диагностировать от 30 до 75 % солитарных инсулином и гастрином небольших размеров, однако эти показатели значительно ниже при синдроме МЭНИ. Хотя большинство исследователей используют КТ-срезы размером 4 мм, с помощью КТ редко выявляются ОКОПЖ размером менее 2 см без их дополнительного контрастирования.

Вместе с тем при хорошей васкуляризации ткани новообразования могут выявляться опухоли и меньшей величины. Метод КТ особенно информативен в тех случаях, когда необходимо исключить наличие метастазов в органах брюшной полости и прорастание опухоли в стенки кровеносных сосудов или нервов. Важным достоинством КТ так же, как и УЗИ, является возможность выполнения прицельной биопсии опухоли поджелудочной железы с целью изучения ее морфологических особенностей.

Магнитно-резонансная томография. Метод конвенциональной МР-томографии не нашел широкого применения для диагностики заболеваний органов брюшной полости и, в частности, новообразований поджелудочной железы, что связано с недостаточным качеством визуализации вследствие артефактов, обусловленных дыхательными движениями и перистальтикой кишечника (Frucht H. [et al.], 1989). По этой причине конвенциональная МР-томография обладала невысокой чувствительностью при локализации ОКОПЖ (около 20 % для гастрином и 50 % — для опухолей, превышающих в размере 3 см) и уступала по данному показателю КТ. Вместе с тем разработанная в последние годы методика высокоскоростного получения изображений позволила выполнять качественные МР-томограммы органов брюшной полости в течение короткого (25–30 с) периода задержки дыхания обследуемым пациентом. Кроме того, в современном поколении МР-томографов стали применяться методики динамического контрастного усиления сигнала, а также подавления сигнала от жировой ткани, что существенно улучшило показатели пространственного разрешения и, как следствие, эффективность МР-томографии в диагностике эндокринных новообразований поджелудочной железы.

При визуализации методом МР-томографии с подавлением сигнала от жировой ткани и контрастированием гадолинием гормонально-активные ОКОПЖ демонстрируют высокую плотность сигнала на T2 взвешенных изображениях. Согласно данным K. Murakami [et al.] (1998), при использовании данной методики МР-томографии на T1 взвешенных изображениях функционально неак-

тивные ОКОПЖ чаще имеют меньшую по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы плотность сигнала, что, по мнению авторов, объясняется гиповаскуляризацией таких новообразований. Метод МР-томографии (динамической и с подавлением сигнала от жира) является более безопасным, чем КТ с контрастированием, а также более чувствительным при выявлении метастазов ОКОПЖ в печени по сравнению с методами КТ и УЗИ.

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов. Данный метод введен в клиническую практику Е. Р. Krenning в 1989 г. и в настоящее время все шире используется в диагностике многих гормонально-активных новообразований. Применение этого метода для локализации гастроэнтеропанкреатических опухолей основано на том, что большинство гастрином, карциноидов, глюкагоном, а также других новообразований из клеток APUD-системы (медулярный рак щитовидной железы, аденомы гипофиза, феохромоцитомы и др.) имеют соматостатиновые рецепторы, что позволяет выявить их с помощью введения обследуемому аналога соматостатина — пентетреотида (октреотида), меченного радиоизотопами ^{111}In или ^{123}I с последующим сканированием в гамма-камере.

Данный метод используется для выявления первичной опухоли и ее отдаленных метастазов, определения радикальности проведенной операции по поводу новообразования и оценки эффективности терапевтической эмболизации. Чувствительность метода при диагностике ОКОПЖ в среднем достигает 75 %, а специфичность — 100 %. Наибольшая чувствительность сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов отмечена при диагностике гастрином (95—100 %), випом (80—86 %) и нефункционирующих ОКОПЖ (78—84 %), что значительно превышает аналогичные показатели при использовании КТ, МРТ, УЗИ и ангиографии. Вместе с тем чувствительность сцинтиграфии с октреотидом для выявления инсулином составляет менее 40 %, что объясняется наличием соматостатиновых рецепторов лишь в $2/3$ опухолей этого типа, а также, вероятно, низким сродством рецепторов инсулином к соматостатину.

Использование сцинтиграфии с октреотидом у больных ОКОПЖ помогает уточнить характер патологического процесса и выбор рационального метода лечения. Так, показано, что первичные аденокарциномы поджелудочной железы никогда не содержат соматостатиновых рецепторов и не могут визуализироваться данным методом, а среди карциноидов, не имеющих соматостатиновых рецепторов, с высокой частотой встречаются атипичные и низкодифференцированные опухоли. Больным, у которых диагностированы метастазы октреотид-чувствительных карцином, показано лечение соматостатином, тогда как пациенты с распространенным опухолевым процессом, который не выявляется при сканировании с октреотидом, нуждаются в проведении традиционной химиотерапии.

Таким образом, к основным возможностям сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов относятся топическая диагностика ОКОПЖ (особенно гастрином) и их метастазов, дифференциальная диагностика эндокринных и неэндокринных новообразований поджелудочной железы, контроль за течением заболевания после радикального лечения. К сожалению, данный метод в настоящее время еще не получил широкого распространения в нашей стране.

Ангиография. Метод сложен, его успешное применение зависит от опыта врача, а также тщательного соблюдения методики проведения исследования. Как правило, необходимо селективное введение контрастного вещества в артерии под-

желудочной железы, а также использование рентгенографии в прямой и косой проекциях. Кроме того, по возможности, должны применяться методы цифровой субтракции (вычитания). Практически все ОКОПЖ дают интенсивную окраску в позднюю артериальную и капиллярную фазы после введения контраста.

Крупные опухоли с кистозной дегенерацией или некрозом в центральной части обычно гипervasкуляризованы лишь по периферии. Учитывая то, что первичные карциномы, в отличие от эндокринных опухолей поджелудочной железы, имеют, в основном, обедненный сосудистый рисунок и слабо окрашиваются после контрастирования, проведение ангиографического исследования во многих случаях помогает уточнить характер новообразования. Чувствительность метода варьирует от 53 до 90 % в случае одиночных инсулином и от 13 до 88 % при гастриномах с наилучшими результатами при малом числе наблюдений (King C. M. [et al.], 1994). Так же, как и при использовании других методов диагностики, чувствительность ангиографии значительно ниже при множественных опухолях поджелудочной железы. Артериография печени может оказаться полезной для выявления мелких (размером до 5 мм) метастазов ОКОПЖ.

Вследствие сложности и инвазивности артериография для диагностики ОКОПЖ используется, главным образом, при недостаточной эффективности УЗИ, КТ, МРТ и скинтиграфии соматостатиновых рецепторов.

Чрескожная чреспеченочная катетеризация портальной вены с забором проб (ЧЧКПВЗП). Это сложный инвазивный метод диагностики ОКОПЖ, включающий установление катетера в перипанкреатические вены через правую печеночную вену с последующим фракционным забором венозной крови для определения уровня гормонов. Локализация опухоли соответствует той части поджелудочной железы, кровь из которой содержит наибольшую концентрацию гормона.

При наличии необходимого опыта у специалиста метод ЧЧКПВЗП достаточно эффективен. Так, чувствительность ЧЧКПВЗП для выявления инсулином достигает 46–100 %. Тем не менее у 5–33 % обследованных отмечаются ложноположительные результаты. Значительные трудности для диагностики представляют больные с синдромом МЭН1 и диффузной гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы (например, при незидиобластозе).

Кроме того, метод ЧЧКПВЗП позволяет ориентировочно локализовать функционально активную ОКОПЖ, так как лишь указывает на ту часть поджелудочной железы, где находится опухоль. Диагностическую значимость данного метода ограничивают следующие факторы: недостаточная точность порогового градиента, при котором устанавливается гормональная гиперсекреция; колебания кровотока в венах портальной системы; вариабельность уровня секреции гормонов в различные периоды исследования. К недостаткам метода также относятся его сложность, инвазивность, длительность и высокая стоимость исследования. Как и артериография, метод ЧЧКПВЗП используется лишь при отсутствии положительного результата от применения других, менее инвазивных методов топической диагностики.

Селективный артериальный стимулирующий тест (САСТ). Данный метод используется в ряде случаев как более быстрый и информативный (по сравнению с ЧЧКПВЗП) для топической диагностики некоторых эндокринных опухолей поджелудочной железы. Он не требует селективной катетеризации вен портальной системы. Один катетер через бедренную вену вводится в правую пе-

ченочную вену, а второй – селективно в различные ветви артерии, кровоснабжающей поджелудочную железу. После внутриаириального введения малых доз специфических стимуляторов функции островковых клеток берутся пробы крови из печеночной вены с интервалом в 1–2 мин для определения уровня гормонов. В качестве стимуляторов используется секретин (при гастриномах) или глюконат кальция (при инсулиномах). Двукратное и более увеличение уровня гормонов в крови, оттекающей из печеночной вены, подтверждает наличие опухоли в том участке поджелудочной железы, который кровоснабжается ветвью панкреатической артерии, через которую вводился стимулятор секреции.

В связи со сложностью, инвазивностью и высокой стоимостью САСТ применяется лишь в случаях подозрения на гастриному или инсулиному малых размеров, которые не удалось выявить другими диагностическими методами.

Таким образом, выбор метода визуализации ОКОПЖ и последовательность диагностических процедур, направленных на уточнение локализации опухоли, с одной стороны зависит от факторов, связанных со свойствами самой опухоли (тип, размеры, наличие или отсутствие метастазов и т. д.), а с другой – определяется оснащенностью лечебного учреждения, личным опытом врачей и их приверженностью тому или иному методу топической диагностики.

Т. Зиммер [и др.] (2000) на основании многолетних исследований в области диагностики ОКОПЖ рекомендует использовать для выявления инсулином и нефункционирующих опухолей в качестве первоочередного метода трансабдоминальное (рутинное) или эндоскопическое УЗИ, а при необходимости (опухоль крупных размеров, подозрение на локальную инвазию или метастазирование) дополнительно использовать компьютерную и МР-томографию. Для локализации гастрином первоочередными методами являются сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов или КТ (МРТ) и лишь после исключения метастазов с помощью указанных методов рекомендуется выполнение эндоскопического УЗИ.

1.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1.3.1. Краткая историческая справка

Сахарный диабет был известен человеку еще в древности. Полторы тысячи лет до новой эры в египетском «папирусе Эберса» описывается состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи. Не вдаваясь подробно в историю развития диабетологии, попытаемся выделить основные этапы этого развития и дать их общую характеристику. Таких этапов, с точки зрения И. И. Дедова и В. В. Фадеева (2003), три: описательный («доинсулиновая эра»), период после открытия инсулина до 80–90-х годов XX в. («инсулиновая эра») и этап доказательной диабетологии, характеризующийся внедрением в диабетологию концепции доказательной медицины. Точкой отсчета третьего этапа можно считать 1993 г., когда были опубликованы результаты исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), показавшего, что интенсивная терапия сахарного диабета 1-го типа снижает угрозу возникновения хронических осложнений этого заболевания.

Несмотря на то что первые упоминания о диабете, как указывалось выше, находят уже в древнеегипетских папирусах, «отцом» диабетологии принято считать Ареtea Каподакийского, который в середине I в. н. э. описал клиническую картину заболевания и ввел термин «диабет», происходящий от греческого «диабайно» (протекаю). Разумеется, взгляды Ареtea Каподакийского на этиологию и патогенез диабета были весьма наивны: он считал причиной заболевания расстройство желудка, приводящее к растворению тела и выделению его с мочой. В последующие 10 веков сообщения о диабете встречаются в различных источниках: у К. Галена, в индийских медицинских трактатах, у Авиценны. Развитие заболевания связывалось с патологией почек. Кстати, полагают, что Авиценна в XI в. первым отметил сладкий вкус мочи у людей, страдающих диабетом. Шагом вперед в учении о диабете были воззрения Парацельса, который в начале XVI в. рассматривал диабет как общее заболевание всего организма.

Дж. Вирсунг в 1642 г. дал анатомическое описание поджелудочной железы. В 1674 г. Томас Уиллис первым из европейцев обратил внимание на сладкий вкус мочи при диабете. Во второй половине XVIII в. В. Каллен по вкусу мочи разделил мочеиспускание на сахарное и несакхарное, а М. Добсон установил, что сладкий вкус мочи у больных диабетом обусловлен наличием в ней сахара, а также указал на сладкий вкус сыворотки крови у таких пациентов.

В середине XIX в. Клод Бернар развивает учение о внутренней секреции. В отношении сахарного диабета К. Бернар полагал, что причиной заболевания является гиперсекреция глюкозы печенью в результате повышенного распада открытого им гликогена. Примерно в это же время Р. Вирхов предположил, что помимо внешней поджелудочная железа может осуществлять и внутреннюю секрецию. Ученик Р. Вирхова П. Лангерганс в 1869 г. впервые описал панкреатические островки, впоследствии названные его именем.

В 1875 г. А. Бушар предположил, что в основе сахарного диабета лежит поражение поджелудочной железы, что позволяет считать его автором панкреатической теории. Однако серьезной доказательной базы для подтверждения своих взглядов у Бушара не было. основополагающие научные факты в пользу панкреатической теории сахарного диабета были получены М. Мерингом и О. Минковским, которые установили, что панкреатэктомия ведет к развитию тяжелого сахарного диабета у собак. Имплантация кусочков удаленной железы животным под кожу живота предотвращала развитие диабета.

Значительный вклад в диабетологию на рубеже XIX и XX вв. внесли наши соотечественники А. И. Яроцкий и Л. В. Соболев. А. И. Яроцкий в 1898 г. впервые предположил, что островки Лангерганса являются органами внутренней секреции, влияющими на углеводный обмен. Л. В. Соболев в 1901 г. доказал, что эндокринная функция поджелудочной железы обеспечивается панкреатическими островками, поскольку перевязка вирсунгова протока вызывала атрофию паренхимы железы за исключением островков Лангерганса. К сожалению, работы А. И. Яроцкого и Л. В. Соболева остались практически незамеченными в Европе и Северной Америке, поэтому в западной литературе их роль в изучении диабета никак не отражена.

Таким образом, в начале XX в. имелись существенные научные сведения о связи между инкреторной функцией поджелудочной железы и регуляцией обмена глюкозы, что позволило Я. де Мейеру в 1909 г. постулировать существование панкреатического гормона, названного им инсулином. Таким образом, инсулин

получил название задолго до его выделения в чистом виде и расшифровки химической структуры.

Принято считать, что описательный этап в изучении сахарного диабета заканчивается в 1921 г., когда был выделен инсулин из поджелудочной железы собаки. Идея экстрагировать гормон из поджелудочной железы, удаленной через 2 мес. после перевязки вирсунгова протока, когда развивается атрофия ацинозных клеток, принадлежит канадскому хирургу Фредерику Гранту Бантингу. В начале 1921 г. планируемая работа была не без скепсиса одобрена профессором физиологии Джоном Маклеодом, и Ф. Бантинг с помощником, студентом-медиком Чарльзом Бестом, приступили к экспериментам на собаках. В августе 1921 г. был впервые получен экстракт, введение которого панкреатэктомизированной собаке привело к снижению гликемии и купированию кетоацидоза. В конце 1921 г. к проводимым исследованиям присоединился биохимик Джеймс Коллип, усовершенствовавший методику экстракции, что позволило получить более чистый препарат.

Первое успешное клиническое применение инсулина датируется 23 января 1922 г., когда было начато лечение 14-летнего Леонарда Томпсона, погибавшего в детской больнице г. Торонто от диабетического кетоацидоза. Был достигнут хороший терапевтический эффект, Л. Томпсон прожил еще 13 лет и умер в 1935 г. от пневмонии. В 1922 г. началось коммерческое производство инсулина, для чего использовались поджелудочные железы домашнего скота. В 1923 г. Д. Маклеод и Ф. Бантинг были удостоены Нобелевской премии, которую они разделили с Ч. Бестом и Д. Коллипом.

Следует отметить, что приоритет канадцев в получении инсулина оспаривается рядом европейских историков медицины. При этом ссылаются на работы румынского физиолога Николае Паулеску, который в 1921 г. в журнале «Archives Internationales de Physiologie» опубликовал на французском языке результаты исследования, показавшего, что введение панкреатического экстракта, полученного Паулеску, панкреатэктомизированным собакам приводило к снижению гликемии и уменьшению симптомов диабета у подопытных животных. Однако работы Паулеску не были широко известны, а главное — они не привели к клиническому внедрению инсулина. Вместе с тем имя Н. Паулеску, долгое время находившееся в забвении, должно занять достойное место в истории диабетологии.

В СССР инсулин был получен в 1922 г. под руководством Г. Л. Эйнгорна. Пионером в широком использовании инсулина в клинической практике считается Е. Джослин (1862–1962), он же стал родоначальником интенсивной инсулинотерапии.

Рассматривая вопрос о формировании основополагающих принципов инсулинотерапии, нельзя не остановиться на вкладе выдающегося советского эндокринолога, основоположника ленинградской (петербургской) эндокринологической школы академика АМН СССР Василия Гавриловича Баранова. Еще в 1926 г. В. Г. Баранов впервые сформулировал основанный на обязательной нормализации уровня глюкозы в крови в течение всех суток и устранения глюкозурии принцип лечения сахарного диабета, который в дальнейшем был назван принципом компенсации сахарного диабета (Сильницкий П. А., 2004).

В последующих работах 30-х и начала 40-х гг. XX в. В. Г. Баранов доказал необходимость полной нормализации показателей обмена веществ для предотвращения поражения органов-мишеней при диабете и продления жизни пациен-

там. Этот принцип компенсации сахарного диабета В. Г. Баранов отстаивал на протяжении всей своей жизни (1900–1988) и требовал его соблюдения в лечебных учреждениях Ленинграда, несмотря на то, что по официальным установкам в СССР в 70–80-е гг. XX в. лечение диабета 1-го типа считалось достаточным, если гликемия натощак и в суточных колебаниях составляла 10–11 ммоль/л, а глюкозурия до 20–30 г/сут. Этот научно-практический спор был решен только после публикации результатов исследований DCCT и UKPDS, выводы которых В. Г. Баранов предвосхитил почти на 70 лет.

Однако вернемся к первым годам инсулиновой эры диабетологии. В 1926 г. Дж. Абель получил кристаллическую форму инсулина. В 1936 г. П. Киммелстил и К. Уилсон описали клинику диабетического гломерулосклероза, а в 1940 г. было введено понятие «поздние осложнения сахарного диабета». В том же году Г. фон Мейенбург описал лимфоцитарную инфильтрацию панкреатических островков при ювенильном сахарном диабете — инсулит. В 1955 г. Ф. Сангер установил структуру инсулина различных видов животных. В 1959 г. были введены термины сахарного диабета 1-го и 2-го типа, а Р. Ялоу и С. Берсон разработали радиоиммунологический метод определения инсулина в сыворотке крови. В 1964 г. Н. Симпсон выдвигает генетическую теорию этиологии сахарного диабета, а П. Катсонис осуществил химический синтез инсулина человека. Д. Стейнер в 1967 г. открыл проинсулин и расшифровал его структуру. В 1970 г. К. Тейлор указал на значение вирусной инфекции в развитии диабета 1-го типа. В 70-е гг. XX в. стал широко использоваться самоконтроль гликемии, появились методы определения гликированного гемоглобина и других гликированных белков. В 1978 г. установлена структура гена инсулина.

Параллельно происходили разработки новых форм инсулина и других противодиабетических препаратов. В 1926 г. было начато изучение перорального противодиабетического препарата из группы бигуанидов — синталина. Этот препарат вскоре был запрещен для клинического применения в связи с его гепатотоксичностью, а современные бигуаниды были внедрены только в середине 50-х гг. XX в. В 1942 г. М. Жанбон впервые сообщил о гипогликемическом эффекте сульфонамидов. Первые противодиабетические сульфонамиды были синтезированы в 1956 г.

Совершенствовались и препараты инсулина. Основными недостатками инсулинов в 20-х гг. XX в. были плохая очистка и кислая реакция растворов. В распоряжении врачей имелись только препараты короткого действия животного происхождения, преимущественно крупного рогатого скота. Степень очистки препаратов значительно улучшилась в 50–60-е гг. XX в., а в 1970-х гг. появились высокоочищенные (монокомпонентные) инсулины, в которых число молекул проинсулина на 1 млн молекул инсулина (число ppm) не превышает 10.

Первым пролонгированным (депо-препаратом) инсулином стал протамин-цинк — инсулин, появившийся в 1936 г. В 1946 г. был разработан изофан-инсулин, в котором молекулы гормона сорбированы на нейтральном протамине Хагедорна. В начале 50-х гг. XX в. появились различные формы инсулин-цинк-суспензий. Несмотря на то, что кислые растворы инсулина были весьма несовершенны из-за болезненности инъекций и опасности абсцедирования, нейтральный раствор инсулина был произведен только в 1961 г. После расшифровки структуры гена человеческого инсулина удалось осуществить его экспрессию в бактерии кишечной палочки и дрожжевые грибы, и в начале 1980-х гг.

началось производство человеческого инсулина по генно-инженерной технологии в промышленных масштабах. В последующем успехи генной инженерии позволили производить генно-инженерные аналоги инсулина с особыми свойствами.

Таким образом, к концу II этапа в развитии диабетологии были накоплены современные данные об этиологии и патогенезе сахарного диабета, созданы различные формы высокоочищенных препаратов человеческого инсулина, основные группы пероральных противодиабетических препаратов. Вместе с тем не было научно подтвержденных стратегий лечения сахарного диабета, которые позволили бы добиться существенного снижения хронических осложнений диабета — основных причин инвалидизации и смертности больных. Эта задача решается в ходе современного этапа — этапа доказательной диабетологии.

В 90-х гг. XX в. были опубликованы результаты двух крупнейших исследований, проведенных по правилам доказательной медицины — DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), которые произвели революцию в стратегии противодиабетического обеспечения. В исследовании DCCT было показано, что интенсивная терапия и достижение нормогликемии у больных с диабетом 1-го типа приводит к замедлению развития и снижению частоты таких поздних осложнений, как микроангиопатия и полинейропатия на 30–50 %.

Исследование UKPDS было проведено на пациентах с сахарным диабетом 2-го типа в течение более 20 лет. Было установлено, что интенсивная сахароснижающая терапия у таких больных значительно снижает риск развития микроангиопатий и нейропатий и, в несколько меньшей степени, макроангиопатий. Очень важным выводом явилось то, что адекватная коррекция артериальной гипертензии является более весомым фактором снижения сердечно-сосудистой летальности у пациентов, нежели компенсация углеводного обмена.

Ценные для диабетологии данные были получены в ходе многоцентровых исследований, посвященных эффективности гиполипидемической терапии, в которых были выделены и проанализированы группы больных сахарным диабетом (4S, CARE, LIPID, Veterans). Оказалось, что лечение дислипидемий приводит к значительному снижению осложнений, связанных с диабетическими макроангиопатиями, причем в ряде случаев у пациентов с диабетом результаты такой терапии оказались более впечатляющими, чем у лиц без диабета.

Результаты указанных выше исследований легли в основу современных критериев компенсации сахарного диабета, в число которых, помимо показателей углеводного обмена вошли величины артериального давления и уровня липидов крови.

Этап доказательной диабетологии продолжается. В настоящее время проводится ряд исследований по сравнению эффективности различных сахароснижающих, гипотензивных и гиполипидемических препаратов у больных диабетом, проверяется концепция необходимости ранней агрессивной терапии нарушений углеводного обмена.

1.3.2. Определение и классификация

Определение. Сахарный диабет — это группа заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развивающейся вследствие абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности.

Поскольку речь идет о ряде заболеваний, имеющих общий синдром — хроническую гипергликемию, целесообразно начать рассмотрение вопроса с этиологической классификации диабета. В настоящее время общепринятой является классификация ВОЗ 1999 г., согласно которой сахарный диабет подразделяется на 4 основных вида.

Сахарный диабет 1-го типа (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности) включает аутоиммунный и идиопатический диабет.

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

К другим типам сахарного диабета относятся:

- генетические дефекты функции β -клеток;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- болезни эндокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами;
- инфекции;
- необычные формы иммуноопосредованного диабета;
- генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

Кроме того, выделяют гестационный сахарный диабет, возникающий во время беременности.

В литературе конца XX в. широко представлена предыдущая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1985). Основными отличиями современной классификации от предыдущей являются следующие.

Во-первых, исключен класс «нарушение толерантности к глюкозе». Это обусловлено тем, что нарушенная толерантность к глюкозе, равно как и нарушенная натощаковая гликемия не являются собственно диабетом, а характеризуют состояние предболезни, при котором велика, но не стопроцентная вероятность развития диабета. В некоторых случаях (снижение массы тела, изменение образа жизни) может происходить нормализация углеводного обмена. Кроме того, нарушенная толерантность к глюкозе может наблюдаться при состояниях различного генеза и не может рассматриваться в этиологической классификации.

Во-вторых, выведены из употребления термины «инсулинзависимый» и «инсулиннезависимый» сахарный диабет, поскольку во многих случаях использование данных терминов способствовало тому, что диагноз 1-го и 2-го типа диабета устанавливался на основании проводимой терапии, а не этиологии и патогенеза.

В-третьих, исключен диабет, связанный с недостаточностью питания. В классификации ВОЗ 1985 г. этот клинический класс подразделялся на фиброкалькулезный панкреатический диабет и диабет, вызванный белковой недостаточностью. В настоящее время считается доказанным, что недоедание способствует нарушению углеводного обмена, однако не может быть причиной сахарного диабета (Балаболкин М. И., 2000). Что касается фиброкалькулезного диабета, то он отнесен в раздел «Болезни экзокринной части поджелудочной железы».

В-четвертых, в особую группу «необычные формы иммуноопосредованного диабета» отнесен сахарный диабет при некоторых иммунологических заболева-

ниях, механизм развития которого отличается от аутоиммунного диабета 1-го типа.

В-пятых, в раздел «другие типы сахарного диабета» введена рубрика «инфекции». Известно, что некоторые вирусные инфекции могут оказывать прямое повреждающее действие на β -клетки и приводить к их деструкции. Вместе с тем в клинических условиях установить данный диагноз весьма затруднительно, поскольку вирусы являются наиболее частым фактором инициации иммунных процессов при диабете 1-го типа.

Подавляющее большинство случаев сахарного диабета относится к диабету 1-го и 2-го типа. Другие типы сахарного диабета представлены ниже. К ним относятся (Смирнова О. М., 2003):

- Генетические дефекты функции β -клеток:
 - MODY-1;
 - MODY-2;
 - MODY-3;
 - MODY-4;
 - митохондриальная мутация ДНК;
 - другие.
- Генетические дефекты в действии инсулина:
 - резистентность к инсулину типа А;
 - лепречаунизм;
 - синдром Рабсона—Менденхолла;
 - липоатрофический диабет;
 - другие.
- Болезни экзокринной части поджелудочной железы:
 - панкреатит;
 - травма/панкреатэктомия;
 - неоплазии;
 - кистозный фиброз;
 - гемохроматоз;
 - фиброкалькулезная панкреатопатия.
- Эндокринопатии:
 - акромегалия;
 - синдром Иценко—Кушинга;
 - глюкагонома;
 - феохромоцитوما;
 - тиреотоксикоз;
 - соматостатинома;
 - альдостерома;
 - другие.
- Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами:
 - вакор;
 - тиазиды;
 - пентамидин;
 - дилантин;
 - никотиновая кислота;
 - α -интерферон;

- глюкокортикоиды;
- β -адреноблокаторы;
- тиреоидные гормоны;
- диазоксид;
- другие.
- Инфекции:
 - врожденная краснуха;
 - цитомегаловирус;
 - другие.
- Необычные формы иммуноопосредованного диабета:
 - «Stiff-man» – синдром (синдром обездвиженности);
 - антитела к рецепторам инсулина;
 - антитела к инсулину;
 - другие.
- Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом:
 - синдром Дауна;
 - синдром Клайнфелтера;
 - синдром Тернера;
 - синдром Вольфрама;
 - атаксия Фридрейха;
 - хорея Гентингтона;
 - синдром Лоренса–Муна–Бидля;
 - миотоническая дистрофия;
 - порфирия;
 - синдром Прадера–Вилли;
 - другие.

К диабету, вызванному генетическими дефектами β -клеток, относится несколько форм с моногенными дефектами. Четыре из них называются MODY-диабетом, который ранее считался одной формой – «диабетом молодых со взрослым началом» (maturity-onset diabetes of the young). Наиболее частым из них является диабет MODY-3, обусловленный мутацией в 12-й хромосоме в факторе печеночной транскрипции HNF₁₂. Относительно нередок диабет MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокиназы). MODY-1 и MODY-4 диабет связаны, соответственно с 20-й хромосомой и геном печеночного ядерного фактора HNF-4 α , и с 13-й хромосомой и геном IPF-1. Клинически для всех типов MODY-диабета характерно постепенное начало с небольшой гипергликемией в детском и молодом возрасте (до 25 лет).

Митохондриальные мутации ДНК бывают причиной сахарного диабета в 0,1–4 % случаев. Заболевание наблюдается как у мужчин, так и у женщин, но передается через материнские гаметы, поскольку митохондриальная ДНК плода происходит от яйцеклетки. Описаны три такие мутации. Наиболее частая – замена аденина на гуанин в положении 3243, при этом сахарный диабет часто сочетается с врожденной глухотой (MIDD-синдром, Maternally inherited diabetes and deafness). Значительно реже происходит замена тимина на цитозин в положении 16189, что ведет к инсулинорезистентности. Очень редко в результате митохондриальной мутации тимин заменяется на цитозин в положении 3264, в таких случаях сахарный диабет, как правило, сочетается с множественными неврологическими нарушениями. В зависимости от характера и масштаба мутации

данная форма диабета может протекать по-разному: от легкого течения до быстрого развития абсолютной инсулиновой недостаточности.

К другим формам генетических дефектов функции β -клеток относятся редкие случаи мутации гена инсулина, приводящие к секреции малоактивных форм гормона у пациентов («чикагский инсулин», «инсулин Вахаяма», и др.).

Генетические дефекты действия инсулина обусловлены мутациями гена рецептора инсулина. Лепречуанизм и синдром Рабсона—Менденхолла относятся к педиатрической практике, поскольку проявляются очень рано и сопровождаются рядом грубых соматических нарушений. У взрослых может наблюдаться резистентность к инсулину типа А, которая часто сочетается с *acanthosis nigricans*, а у женщин — с вирилизацией и поликистозом яичников.

Что касается липоатрофического диабета, то предполагается, что он обусловлен нарушением передачи инсулинового сигнала в пострецепторных звеньях (Смирнова О. М., 2003).

Болезни экзокринной части поджелудочной железы, эндокринопатии, лекарственные и химические вещества, вызывающие сахарный диабет, перечислены выше и не требуют дополнительных комментариев. То же относится к другим генетическим синдромам, иногда сочетающимся с сахарным диабетом. В группу «необычные формы иммуноопосредованного диабета» входит синдром обездвиженности — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором в половине случаев развивается сахарный диабет и выявляется высокий титр антител к глутаматдекарбоксилазе (ГАД). Кроме того, при диффузных заболеваниях соединительной ткани могут появляться антитела к инсулиновым рецепторам, которые иногда приводят к инсулинорезистентности и диабету. В некоторых случаях эти антитела могут быть «агонистами» инсулина и вызывать гипогликемические состояния.

Гестационным диабетом принято считать все нарушения углеводного обмена, впервые выявленные во время беременности. Гестационный диабет включает не только явные формы диабета, но и нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак, критерии которых приведены в п. 1.2 настоящей главы. Диабет беременных встречается у 1–2 % всех беременных и сопровождается повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств. После родоразрешения гестационный диабет может полностью регрессировать, однако у некоторых женщин те или иные нарушения углеводного обмена сохраняются и после родов, что требует контрольного обследования через 1,5–2 мес. после окончания беременности. При любом исходе гестационного диабета он является фактором риска развития сахарного диабета у женщины в будущем.

1.3.3. Распространенность

Количество больных сахарным диабетом весьма велико, причем в последние 30–40 лет наблюдается прогрессивный рост числа таких пациентов (Балаболкин М. И., 2000). Так, по данным ВОЗ, в мире в 1997 г. насчитывалось 122,8 млн, а в 2004 г. (XVIII съезд IDF, Париж) — 174 млн человек. Ожидается, что в 2025 г. количество больных диабетом достигнет 300 млн чел. (WHO, 1997). В большинстве промышленно развитых стран мира распространенность сахарного диабета составляет 2–6 % от общего числа населения.

Основную часть пациентов с диабетом составляют больные сахарным диабетом 2-го типа. В различных регионах и этнических группах их доля варьирует от 80 до 95 % (Дедов И. И. [и др.], 2003), в то время как на СД1 приходится не более 10–15 %. Эпидемиология сахарного диабета 1-го и 2-го типов существенно различается.

В отношении диабета 1-го типа имеются данные по большинству европейских стран, а также по ряду стран Азии, Африки, Южной и Северной Америки. В Европе наименьшее число пациентов с СД1 зарегистрировано в Болгарии, Австрии, Венгрии, Чехии, Дании, Норвегии, Румынии, Португалии и Бельгии. В этих странах распространенность СД1 не превышает 0,2 %. Примерно в 2 раза чаще сахарный диабет 1-го типа встречается в Польше, Нидерландах, Финляндии и Швеции. Во Франции и Италии больные СД1 составляют 0,8–0,9 % от населения. Наиболее распространен диабет 1-го типа в Германии и Великобритании (1,8–1,9 %). Что касается других стран, то СД1 очень редок (менее 0,1 %) в Новой Зеландии, Мексике, Панаме, Гане, Таиланде, Японии, Чили и Египте. Средние позиции занимают Китай, Австралия, Саудовская Аравия, Южная Африка и Аргентина. Лидируют среди неевропейских стран Индия, Иран и США (0,7–0,8 %).

Значительные различия в распространенности СД1 могут определяться как неодинаковой генетической предрасположенностью у представителей различных наций и рас, так и факторами внешней среды. Важным является тот факт, что частота (заболеваемость) СД1 в значительной мере не совпадает с распространенностью заболевания на настоящий момент. В целом в мире количество пациентов с СД1 увеличивается на 3 % в год (Один В. И., 2003), однако темп прироста в разных странах сильно варьирует. Так, наибольшая частота новых случаев СД1 наблюдается в Скандинавии, причем из стран Скандинавии лидирует Финляндия (35,5 на 100 000 чел. населения в год). В южных регионах Европы частота СД1 значительно ниже. Так, в Греции она составляет 4,6 на 100 000 населения в год. Исключением является население острова Сардиния, где данный показатель лишь немного уступает Финляндии (30,2 на 100 000).

Частота сахарного диабета 1-го типа подвержена сезонным и многолетним изменениям, причем во многих странах наименьшие ее показатели регистрировались в теплые месяцы. Однако несмотря на определенные различия в частоте СД1 между севером и югом Европы и Северной Америки не найдено убедительной взаимосвязи между географической широтой, среднегодовой температурой и заболеваемостью СД1. Полагают, что на частоту СД1, главным образом, влияет фактор генетической предрасположенности, однако немаловажна и роль факторов внешней среды, которые, впрочем, подлежат дальнейшему изучению (Дедов И. И. [и др.], 2003).

В России насчитывается более 250 тыс. больных сахарным диабетом 1-го типа (0,16 % от общего населения). В Санкт-Петербурге распространенность СД1 составляет около 0,2 %. Эти данные позволяют считать, что Россия является страной с низкой распространенностью СД1. Точных данных о частоте СД1 в России нет, поскольку масштабных исследований с применением международных методик не проводилось, однако косвенным признаком значительной частоты может служить тот факт, что за последние 30 лет число детей с СД1 в Санкт-Петербурге увеличилось почти в четыре раза.

Весьма важными являются данные о распространенности сахарного диабета 2-го типа, поскольку бурный рост диабета в мире обусловлен, преимущественно, именно этим заболеванием, что позволяет предсказывать в XXI в. пандемию СД2 (Дедов И. И. [и др.], 2003). Вместе с тем существуют группы населения планеты, среди которых СД2 встречается крайне редко. Это относится к некоторым народам Микронезии, Восточной Африки и Южной Америки. По данным IDF (Международной диабетической федерации) на 2000 г., распространенность СД2 в некоторых странах была следующей: Гана — 1,5 %; Великобритания — около 3 %; Южная Африка, Германия и Бельгия — 4 %; Канада и Австралия — 5–6 %; Япония, США, Конго — 6,5–7 %; Египет, Пакистан, Чехия — 9–12 %; Мексика — более 14 %.

Следует отметить, что внутри многонациональных стран имеются существенные межэтнические различия. Так, в США распространенность СД2 ниже среди англоамериканцев по сравнению с афроамериканцами и выходцами из Латинской Америки. Наиболее подвержены сахарному диабету 2-го типа в США индейцы племени пима (штат Аризона), среди взрослых пима около 40 % страдают СД2. Подобные различия в распространенности СД2 объясняют как генетическими особенностями разных народов, так и влиянием многообразных внешних факторов, среди которых важнейшим считается переедание и избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, профессиональные особенности и т. д. Определенную роль играет продолжительность жизни, сильно варьирующая в разных странах, поскольку частота СД2 существенно увеличивается с возрастом. Как правило, в сельской местности сахарный диабет 2-го типа встречается реже, чем в городах.

Важным доказательством влияния внешних факторов на частоту СД2 является тот факт, что среди мигрантов распространенность диабета 2-го типа оказывается значительно выше, чем у той же этнической группы в местах традиционного проживания. Это объясняют тем, что мигранты часто приобщаются к так называемому «западному образу жизни» со снижением физической активности и изменением характера питания, что у многих приводит к ожирению. Тем не менее расчеты показали, что одним лишь ожирением нельзя объяснить высокую частоту СД2 у мигрантов.

В последнее десятилетие остро обозначилась тенденция к омоложению диабета 2-го типа и быстрому росту количества больных детей, что, впрочем, наблюдается не во всех странах. Такие сдвиги в возрастной структуре СД2 связывают с изменением традиционного детского питания и досуга — увлечением так называемой «быстрой едой» (пицца, гамбургеры и т. д.) и проведением большей части свободного времени за компьютерами.

В России в 1997 г. насчитывалось около 1 млн 700 тыс. больных СД2, зарегистрированных «по обращаемости». Однако, по мнению И. И. Дедова (1998), истинная распространенность СД2 в Российской Федерации составляет 3 %. Значительное количество случаев, по-видимому, не диагностируется. В Санкт-Петербурге в 1998–2000 г. в рамках городской программы «Диабет» проходил скрининг населения на сахарный диабет, в ходе которого было обследовано около 350 тыс. человек. Результаты скрининга проанализированы И. А. Карповой (2001) при нашем участии. Оказалось, что частота недиагностированного СД среди населения Петербурга равна 1,41 %. Если суммировать данный показатель с распространенностью диабета 2-го типа «по обращаемости»

(1,77 %), то окажется, что 3,3 % петербуржцев страдают СД2, что вполне согласуется с мнением И. И. Дедова (1998). Результаты петербургского скрининга позволяют предполагать, что население города хоть еще и не вступило, но находится накануне фазы стремительного роста распространенности сахарного диабета 2-го типа, поскольку в Петербурге очень высока быстрая трансформация нарушений толерантности к глюкозе в сахарный диабет — 11 % в год (Карпова И. А., 2001).

1.3.4. Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа

Как указывалось выше, в настоящее время выделяют две формы СД1: аутоиммунную и идиопатическую. Большинство пациентов страдает аутоиммунным СД1. Что касается идиопатического сахарного диабета, то к нему относят формы заболевания с неустановленной этиологией, при которых не выявляются признаки аутоиммунного процесса, приводящего к поражению β -клеток. Большинство пациентов — африканского или азиатского происхождения. У них выявляется инсулинопения, нередко развиваются эпизоды кетоза и кетоацидоза. Четко прослеживается влияние генетических факторов, на что указывает семейный характер патологии. В России эта форма СД1 встречается крайне редко, однако точные сведения на этот счет в литературе отсутствуют.

Доказательствами аутоиммунного характера подавляющего большинства случаев сахарного диабета 1-го типа являются наличие инсулита у больных, умерших вскоре после клинической манифестации заболевания, выявление у больных СД1 антител к различным антигенам островков поджелудочной железы и клеточно опосредованных нарушений иммунитета, а также нередкое сочетание СД1 с другими заболеваниями аутоиммунной природы (аутоиммунным тиреоидитом, диффузным токсическим зобом, B_{12} -фолиеводефицитной анемией, хронической надпочечниковой недостаточностью и т. д.).

В 1986 г. Г. С. Эйзенбарт выделил 6 стадий этиопатогенеза аутоиммунного сахарного диабета.

1. Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных гаплотипов генов HLA системы I, II и III класса, а также других генов (IDDM), определяющих предрасположенность к СД1.

2. Стадия инициации иммунных процессов.

3. Стадия активных иммунных процессов, характеризующаяся наличием антител к различным генам островковых клеток и реакций клеточного иммунитета.

4. Снижение секреции инсулина, стимулированной введением глюкозы.

5. Клиническая манифестация диабета (появление характерных симптомов, гипергликемия, кетоацидоз, возникающие на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности, которая появляется при гибели 85—90 % β -клеток; однако при этом сохраняется остаточная секреция инсулина и С-пептида).

6. Полная деструкция β -клеток и утрата остаточной секреции инсулина.

Генетическая предрасположенность. В отличие от моногенных синдромов, обозначенных в классификации сахарного диабета как генетические дефекты функции β -клеток, при развитии аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа не происходит мутаций отдельных генов. Генетическая предрасположенность к СД1 связана с наследованием определенных аллелей обычных генов (Дедов И. И. [и др.], 2003).

Предрасположенность к сахарному диабету 1-го типа связывают с целым рядом локусов, которые представлены в табл. 1.11. Проблема локусов предрасположенности к СД1 интенсивно изучается, однако наиболее твердо установлена связь заболевания с IDDM1 и IDDM2.

IDDM1 — локус главного комплекса гистосовместимости человека — содержит гены системы HLA. Ассоциация сахарного диабета с антигенами системы HLA изучается уже в течение длительного времени. Наибольшая роль отводится антигенам II класса, которые в норме представлены на поверхности ряда иммунных клеток. Эти вещества играют значительную роль в распознавании антигенов макрофагами и инициации иммунного ответа Т-лимфоцитами. Считается твердо установленной связь между сахарным диабетом 1-го типа и антигенами DR3 и DR4. Эти антигены встречаются примерно у 90 % больных СД1 в европейских популяциях. Помимо предрасполагающих аллелей имеются и защитные аллели (табл. 1.12).

Локус IDDM2 является вторым по значимости в отношении предрасположенности больных к СД1. В локусе выявлены три класса повторов, причем наличие аллелей 1-го класса способствует развитию сахарного диабета, в то время как у обладателей аллелей 3-го класса риск СД1 значительно снижается. Установлено, что у лиц с аллелями 3-го класса выражена экспрессия проинсулина в тимусе, что, возможно, обуславливает иммунологическую толерантность носителя аллелей. У лиц с 1-м классом аллелей IDDM2 наблюдается обратная картина.

Таблица 1.11

Генетические локусы предрасположенности к СД1 (по: Дедову И. И. [и др.], 2003)

Локус	Ген-кандидат	Хромосомная локализация	πS
IDDM1	MHC(HLA)	6q21,3	2,60
IDDM2	INS	11p15,5	1,29
IDDM3	—	15q26	—
IDDM4	LRP5	11q13	1,07
IDDM5	—	6q25	1,15
IDDM6	DCC	18q	1,10
IDDM7	—	2q31	1,13
IDDM8	—	6q27	1,17
IDDM9	—	3q21–25	1,26
IDDM10	—	10p11,2	1,56
IDDM11	—	14q24–q31	—
IDDM12	CTLA4	2q33	1,61
IDDM13	—	2q33	1,60
IDDM15	TNDM	6q21	1,34
IDDM17	AIRE1	21q22,3	—
IDDM18	IL12B	5q31–q33	—
DXS1068	—	Xp11,4–p21,1	—
GCK	GCK	7p	—
NOS2	NOS2	17q11,2	—
CD4	CD4	12p12–pter	—

Таблица 1.12

Предрасполагающие и защитные в отношении развития сахарного диабета 1-го типа аллели генов локуса HLA (по: Дедов И. И. [и др.], 2003)

HLA-антигены	HLA-гаплотипы		
		Предрасполагающие аллели	
	Высокий риск		
DR3	DRB1*0301	DQA1*0501	DQB1*0201
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0302
	DRB1*0402	DQA1*0301	DQB1*0302
	DRB1*0405	DQA1*0301	DQB1*0302
		Умеренный риск	
DR1	DRB1*01	DQA1*0101	DQB1*0501
DR8	DRB1*0801	DQA1*0401	DQB1*0402
DR9	DRB1*0901	DQA1*0301	DQB1*0303, DQB1*0501
DR10	DRB1*1001	DQA1*0301	
		Защитные аллели	
	Сильная защита		
DR2	DRB1*1501	DQA1*0102	DQB1*0602, DQB1*0301
DR5	DRB1*1101	DQA1*0501	
	Слабая защита		
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0301
DR4	DRB1*0403	DQA1*0301	DQB1*0302
DR7	DRB1*0701	DQA1*0201	DQB1*0201

Что касается других локусов, приведенных в табл. 1.12, то об их роли в литературе до настоящего времени отсутствуют однозначные суждения, данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Понимание механизмов генетической предрасположенности объясняет тот факт, что большинство больных сахарным диабетом 1-го типа не имеют кровных родственников, страдающих этим заболеванием, поскольку, как уже указывалось, речь не идет о мутациях, передаваемых по наследству. Однако сами больные имеют определенный набор диабетогенных аллелей, и у их кровных родственников вероятность развития СД1 выше, чем в общей популяции. Так, у потомков отцов с СД1 риск развития диабета составляет 6 %, а у потомков женщин с диабетом 1-го типа — 2 %, причем этот риск возрастает до 3,6 % в тех случаях, если ребенок родился у матери моложе 25 лет. В том случае, если оба родителя больны СД1, риск диабета у ребенка возрастает до 30 %. Если диабет 1-го типа развивается у одного из однойцевых близнецов, то второй близнец может заболеть с вероятностью 50 %.

Стадия инициации иммунных процессов. В литературе обсуждается роль триггерных факторов, которые могут инициировать аутоиммунный процесс в островках поджелудочной железы. К ним относятся вирусы, факторы питания, химические агенты, психосоциальные стрессорные факторы и суперантигены (Один В. И., 2003).

В экспериментальной эндокринологии разрабатываются два варианта вирусного воздействия на островковые клетки. В первом случае используется вирус энцефаломиокардита, который непосредственно воздействует на β -клетки, реплицируется в них и вызывает цитоллиз. При этом миграция макрофагов в остров-

ки с высвобождением повреждающих цитокинов и оксида азота ускоряет гибель β -клеток. Эта модель может быть скорее перенесена на человека, страдающего диабетом, вызванным инфекциями. Во втором случае используется вирус *Kilham rat* как индуктор аутоиммунного процесса к β -клеткам без прямого их инфицирования. Данная модель в большей мере соответствует аутоиммунному сахарному диабету 1-го типа у человека. Вместе с тем экспериментальные результаты лишь с определенными оговорками могут быть перенесены на организм человека. Возможно, вирусные инфекции у человека вызывают процессы, в той или иной мере соответствующие обеим моделям.

С развитием СД1 у человека ассоциируется большое количество вирусов, среди которых, как считается, наибольшую роль играют вирусы Коксаки В, краснухи, эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр. Как видно, речь идет о различных вирусах, которые могут вызывать и цитоллиз β -клеток и служить триггерами аутоиммунного процесса. О возможности последнего варианта свидетельствует частое сочетание СД1 с другими аутоиммунными заболеваниями эндокринных желез у лиц с врожденной краснухой. То, что механизм влияния различных вирусов на процессы в β -клетках не до конца изучен, весьма затрудняет клиническое отнесение диабета с абсолютной инсулиновой недостаточностью к тому или иному разряду в классификации диабета 1999 г.

Известна связь факторов питания с сахарным диабетом 1-го типа. В последние полтора десятилетия внимание исследователей привлекла связь СД1 с искусственным вскармливанием детей с использованием коровьего молока. При этом оказалось, что некоторые белки коровьего молока имеют сходство с антигенами островковых клеток. Так, бычий сывороточный альбумин (белок АВВOS) сходен с антигеном ICA69. Антитела к АВВOS выявляются у многих больных СД1. Имеется определенное сходство в последовательности аминокислот бычьего β -казеина и некоторых белков β -клеток поджелудочной железы. Определенная роль отводится также β -лактоглобулину. Влияние этих белков связывают с тем, что у детей раннего возраста слизистая кишки проницаема для пептидов и попадание указанных выше компонентов коровьего молока в кровь детей может вызвать перекрестную иммунную реакцию, направленную против β -клеток поджелудочной железы. Помимо белков коровьего молока «триггером» аутоиммунных процессов, как полагают, могут быть нитрозоамины, иногда используемые в пищевой промышленности в качестве консервантов и красителей.

В настоящее время обсуждается роль химических агентов в инициации иммунных процессов. Наиболее широко известна стрептозотоциновая экспериментальная модель аутоиммунного сахарного диабета. Однако человек в повседневной деятельности не сталкивается со стрептозотоцином. Имеются указания на развитие СД1 у людей, отравившихся некоторыми средствами дератизации.

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, в этиологии СД1 определенное значение придается суперантигенам. Суперантигены являются белковыми продуктами бактерий или вирусов, которые имеют специфичность к β -цепи рецептора Т-лимфоцитов и активируют их, что вследствие мощной поликлональной стимуляции может приводить к развитию феномена аутоагрессии, в частности направленного на островковые клетки (Marrack P., Kappler J., 1990).

Одним из возможных триггерных механизмов возникновения аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1-го типа, считается психосоциальный стресс. Так, у больных СД1 по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы значительно чаще отмечаются проблемы с адаптацией, проявления девиации в поведении и нарушенные социальные функции в семье, особенно в первые два года жизни. При обследовании пациентов в возрасте от 15 до 34 лет с впервые диагностированным сахарным диабетом 1-го типа были выявлены тенденция к конфликтному поведению, проявления изоляции в сочетании с самоуничтожением и потерей социальных связей, нерешаемые конфликты с супругом.

Следует отметить, что роль психосоциального стресса в развитии СД1 может быть двойной. Стрессорные факторы могут выступать триггером аутоиммунного процесса, в то же время стресс может ускорять клиническое проявление заболевания, т. е. переход из четвертой этиопатогенетической стадии в пятую. К сожалению, во многих литературных источниках нет четкого указания, с какой стадией СД1 связаны те или иные стрессы и психоэмоциональные отклонения, что затрудняет оценку их патогенетической значимости в развитии диабета 1-го типа.

В литературе обсуждаются три модели инициации аутоиммунных процессов при СД1: копенгагенская, лондонская и стенфордская. Не ставя перед собой цель анализировать все концепции, кратко остановимся на копенгагенской модели как наиболее часто встречающейся в литературе (рис. 1.2). Схема, представленная на рис. 1.2, весьма поверхностно объясняет механизм инициации аутоиммунного процесса при СД1. В настоящее время накоплен ряд научных фактов, не вполне согласующихся с моделью J. Nerup, однако общепризнанной гипотезы на сегодняшний день не существует.

Стадия активных иммунных процессов включает разворачивание аутоиммунной агрессии, направленной на β -клетки, включающие в себя реакции как клеточного, так и гуморального иммунитета. Т-лимфоциты играют ключевую роль в аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы. Впервые это было показано при проведении реакции торможения миграции лейкоцитов и реакции бласттрансформации лейкоцитов с экстрактами островков. Описана реак-

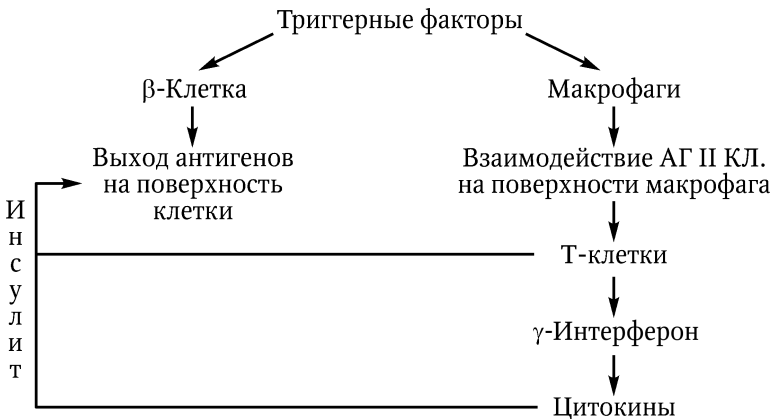


Рис. 1.2. Инициация иммунных процессов при сахарном диабете тип 1 (по: J. Nerup)

ция пролиферации Т-лимфоцитов на глутаматдегидрогеназу 65, на антигены мембраны β -клеток, что ассоциировалось с деструкцией β -клеток.

Презентация антигенов HLA II класса приводит к активации Т-хелперов CD4+ с последующим цитотоксическим эффектом, опосредованным клетками CD8+. Наблюдается дисбаланс между активностью цитотоксических Т-лимфоцитов и снижением Т-супрессорной функции, что и предрасполагает к аутоиммунной агрессии. При этом существенную роль играют цитокиновое звено, в первую очередь интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α (IL-1 β и TNF- α), которые оказывают цитотоксический эффект по отношению к β -клеткам, активируя в них NO-синтазу. Это сопровождается усиленной продукцией в клетках оксида азота, ингибирующего митохондриальную функцию и повреждающего ДНК. Считается, что цитокины могут запускать процесс апоптоза — программированной гибели β -клеток. В то же время при диабете 1-го типа определяется резистентность лимфоцитов к апоптозу, так называемая относительная иммортализация лимфоцитов (Один В. И., 2003).

Морфологическим субстратом клинической аутоиммунной агрессии является инсулит — лимфоидная инфильтрация островков поджелудочной железы. При инсулите наблюдается селективная атрофия β -клеток, в то время как другие эндокринные клетки остаются интактными. Инсулит характерен для островков, в которых сохранилась значительная часть β -клеток.

Задействованность реакций гуморального иммунитета при развитии аутоиммунных процессов подтверждается выявлением антител к целому ряду компонентов β -клеток. Наиболее изучены цитоплазматические аутоантитела к островковой ткани — ICA (Islet Cell Antibodies). Это поликлональные антитела, определяемые методом непрямой иммунофлюоресценции на замороженных срезах поджелудочной железы, полученных от трупов лиц I группы крови. Полагают, что ICA не играют большой роли в повреждении β -клеток. Как показывает динамическое наблюдение за пациентами с выявленным высоким титром ICA, их уровень может в некоторых случаях снижаться и даже достигать нормальных значений. Примерно с такой же частотой как и ICA обнаруживаются антитела к клеточно-поверхностному антигену β -клеток.

Наибольшую диагностическую значимость отводят антителам к глутаматдекарбоксилазе β -клеток (ГАД), ферменту, играющему в β -клетках регуляторную и трофическую роль. У пациентов с впервые диагностируемым СД1 антитела к GAD выявляются в 80—90 % случаев. Кроме того, в стадии активных иммунных процессов выявляются антитела к тирозинфосфатазам (IA-2 α и IA-2 β), инсулину, проинсулину и некоторым другим компонентам β -клеток.

Как уже отмечалось, не все антитела участвуют в деструкции β -клеток, часть их образуется вторично в процессе разрушения клеток и играет пассивную роль. Некоторые антитела, напротив, фиксируются на поверхности β -клеток, вступают во взаимодействие с системой комплемента и активно участвуют в процессах клеточной деструкции. Наконец, некоторые антитела, по-видимому, инактивируют защитные системы β -клеток, такие как белки теплового шока.

Третья стадия этиопатогенеза аутоиммунного СД1 может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и сменяется стадией, когда при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста инсулиновый ответ поджелудочной железы оказывается сниженным, что свидетельствует о гибели значительной части β -клеток. Вместе с тем клинической картины диабета еще не наблюдается.

Эта, четвертая, стадия аутоиммунного СД1 продолжается, по мнению ряда исследователей (Nefing J. L. [et al.], 1993), 1–5 лет. Затем, когда число погибших β -клеток достигает 85–90 %, наступает клиническая манифестация СД1 (пятая стадия). После этого в течение какого-то времени у больных еще сохраняется остаточная секреция С-пептида и инсулина. Когда С-пептид в крови пациента перестает определяться, говорят о шестой стадии сахарного диабета 1-го типа. Некоторые авторы (Один В. И., 2003) называют эту стадию терминальным диабетом. Такой термин нам представляется не вполне корректным, поскольку терминальным диабетом становится из-за поздних осложнений, которые могут быть отсрочены или предотвращены при правильном проведении активных лечебно-профилактических мероприятий.

1.3.5. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой гетерогенное состояние, в основе которого лежит комплекс метаболических нарушений, но главными характерными признаками этого заболевания являются инсулиновая резистентность и недостаточность функционирования β -клеток различной степени выраженности, приводящие к нарушению толерантности к глюкозе и хронической гипергликемии. Этиология СД2 включает как действие наследственных факторов, так и влияние внешней среды. Наличие генетической предрасположенности не только отдельных индивидов, но и целых популяций не вызывает сомнения, хотя определить точный ее вклад в настоящее время не представляется возможным.

Наглядным подтверждением мультифакториального характера наследования сахарного диабета 2-го типа является планомерное возрастание конкордантности СД2 у монозиготных пар близнецов в зависимости от возраста, начала наблюдения и его общей продолжительности. Генетическая предрасположенность важна для развития нарушенной толерантности к глюкозе, тогда как в развитии клинически явного сахарного диабета ведущая роль принадлежит внешним, или разрешающим, факторам, таким, как нерациональное питание, алиментарное ожирение, гиподинамия и возраст. При избыточном питании и ожирении, особенно абдоминального и центрального типов, развивается гиперинсулинемия, представляющая собой компенсаторную реакцию организма на метаболическую инсулиновую резистентность. У генетически предрасположенных лиц β -клетки не способны в течение длительного времени адекватно секретировать достаточное количество инсулина для преодоления инсулинорезистентности.

Обсуждая роль ожирения в развитии сахарного диабета, нельзя не упомянуть об известной концепции «генов экономии», согласно которой на отдельных этапах развития человеческого вида результатом естественного отбора в условиях голода и нерегулярного питания явился «дефицитный фенотип», обеспечивающий хорошую пищевую реализацию при недостатке питания, но способствующий развитию диабета при условии постоянного наличия достаточного количества нутриентов. Определенную роль здесь отводят лептину, как веществу, ответственному за «оповещение» ЦНС о голодании.

Соотношение двух ведущих компонентов патогенеза СД2: инсулинорезистентности и дисфункции островкового аппарата различно как в отдельных по-

пуляциях, так и у конкретных больных одной популяции. Неясно также, какой из двух перечисленных дефектов является первичным при диабете 2-го типа. Так, у североамериканских индейцев племени пима инсулинорезистентность предшествует СД2. У родственников первой степени родства больных диабетом 2-го типа в период, когда имеется еще нормальная толерантность к глюкозе, при обследовании уже выявляется снижение чувствительности к инсулину в мышцах при наличии гиперинсулинемии. В то же время у больных СД2, имеющих нормальную или слегка сниженную массу тела, на ранних стадиях заболевания часто имеет место инсулинопения.

Причины инсулинорезистентности при СД2 гетерогенны. Несмотря на то что полностью ее механизмы не раскрыты, тем не менее в последние годы наметился прогресс в понимании этиологических и других причин, приводящих к инсулинорезистентности при диабете 2-го типа. В развитии инсулинорезистентности четко прослеживаются два компонента: генетический, или наследственный, и приобретенный. Родственники первой степени родства с нарушенной и даже с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную инсулинорезистентность по сравнению с лицами контрольной группы. У монозиготных близнецов с СД2 инсулинорезистентность также более выражена по сравнению с близнецами без диабета. Приобретенный компонент инсулинорезистентности проявляется уже в период манифестации диабета. В ряде исследований показано, что имеющаяся умеренная инсулинорезистентность у родственников первой степени родства при сохранении нормальной толерантности к глюкозе значительно усугубляется при нарушении у них углеводного обмена.

В настоящее время доказано, что одной из причин проявления инсулинорезистентности в более выраженной степени является глюкозотоксичность, т. е. негативное влияние длительной гипергликемии. Помимо этого глюкозотоксичность способствует десенситизации β -клеток, что проявляется уменьшением их секреторной активности. Установлено также, что некоторые аминокислоты, в частности глутамин, существенно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы. Наблюдаемая в этих случаях десенситизация является следствием образования продуктов обмена гексозаминов (гексозаминовый шунт). Глутамин и фермент фруктозо-6-фосфат-аминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и нормального функционирования этого шунта.

Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндла) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинорезистентности. Данный феномен, а также NO-опосредованное снижение функции β -клеток при накоплении неэстерифицированных жирных кислот у больных СД2 получил название липотоксичности.

Нарушение пульсирующей секреции инсулина и его влияния на распределение глюкозы в организме также является фактором, способствующим инсулинорезистентности. При СД2 также имеет место нарушение инсулинорецепторного взаимодействия (уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение их аффинности), что сопровождается усилением клинических проявлений инсулинорезистентности и возможным их регрессом при снижении массы тела.

Помимо рецепторных имеется значительное число пострецепторных механизмов, участвующих в механизмах как инсулинорезистентности, так и развития диабета. Инициация передачи гормонального сигнала начинается с фосфорили-

рования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина и, в частности, для активирования и транслокации глюкозных транспортеров (ГЛЮТ), наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Экспрессия этого транспортера имеет место только в скелетных мышцах, миокарде и жировой ткани. Гликозилирование или уменьшение транслокации ГЛЮТ-4 сопровождается инсулиновой резистентностью.

Жировая ткань является местом образования фактора, который ингибирует действие инсулина. S. Notamisliligil и B. Spiegelman (1994) установили, что таким веществом является α -фактор некроза опухолей. Инсулинорезистентность сопровождается повышением экспрессии в жировой ткани мРНК α -фактора некроза опухолей. Нейтрализация α -фактора некроза опухолей приводит к улучшению действия инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани, тогда как в печени этого эффекта не наблюдается.

Описан еще один механизм инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа. Был идентифицирован белок, названный гликопротеин 1 плазматической мембраны с молекулярной массой 115–135 кДа, который снижает активность киназы рецептора к инсулину. Интересные данные, проливающие свет на механизмы наследования инсулиновой резистентности, получены при идентификации мРНК, которая избыточно экспрессируется в мышцах больных СД2. Эта мРНК кодирует небольшой ГТФ-связывающий белок, названный ими *rad*, который связывает ГТФ (гуанидин трифосфат). Исследования в этой области Reynet и С. Kahn (1993) показали, что *rad* является уникальным белком, внутриклеточный уровень которого повышается в мышцах части больных диабетом, каким-то образом участвуя в механизмах инсулинорезистентности.

Как указывалось выше, обязательным компонентом патогенеза диабета 2-го типа является нарушение функции β -клеток. Дисфункция β -клеток развивается в результате совместного воздействия нескольких факторов. Во-первых, это глюкозотоксичность, т. е. состояние длительной, хронической гипергликемии, которое приводит к снижению секреторного ответа β -клеток на стимуляцию повышенным уровнем глюкозы в крови. Это проявляется как снижением или полным отсутствием первой фазы секреции инсулина, так и нарушением пульсирующей секреции инсулина.

Во-вторых, установлено, что при СД2 имеет место снижение массы β -клеток. Отмечается нарушение конверсии проинсулина в инсулин. У больных СД2 изменяется отношение проинсулина к интермедиатным формам инсулина (в сторону увеличения последних), которые, как и сам проинсулин, обладают лишь незначительной сахароснижающей активностью (приблизительно 5–10 % по сравнению с инсулином). Показано также, что при диабете 2-го типа снижается количество глюкозного транспортера 2-го типа (ГЛЮТ-2), который является единственным транспортером глюкозы, оперирующим в β -клетках. Правда, у диабетических животных количество ГЛЮТ-2 уменьшалось лишь на 40–80 %, что достаточно для сохранения нормального поступления глюкозы в β -клетку. Однако, по данным А. Valera [и др.] (1994), трансгенные мыши с низким (до 80 %) уровнем ГЛЮТ-2 становились диабетиками.

Одной из причин дисфункции β -клеток может быть нарушение глицерин-фосфатного шунта, который является важным сигнальным механизмом

в глюкозостимулированной секреции инсулина. Снижение митохондриальной глицерин-фосфатдегидрогеназы выявлено как у экспериментальных диабетических животных, так и у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Среди других причин, влияющих на нарушение функции β -клеток при СД2, следует отметить нарушение гена, кодирующего IRS-1 (субстрат-1 для инсулиновой рецепторной киназы); нарушение гена, локализованного на 4q хромосоме и кодирующего FABP-2 (2-й белок, связывающий жирные кислоты). Кроме того, имеются данные о том, что мутация гена гликогенсинтазы, точечные мутации гена β_3 -адренорецептора, точечные мутации 2-го экзона гена рецептора к глюкагону вовлечены в патогенез нарушения функции β -клеток и сахарного диабета 2-го типа.

Хроническая гипергликемия снижает способность β -клеток отвечать секрецией инсулина на острую стимуляцию глюкозой. Такая развившаяся «слепота» β -клеток к глюкозе сопровождается нарушением первой и второй фазы секреции инсулина. Нарушение чувствительности β -клеток к глюкозе является следствием десенситизации, которая связана с нарушением активности фосфолипазы C, гидролиза мембранных фосфоинозитидов и уменьшением образования инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Не исключается, что феномен десенситизации связан с повышенным образованием в островках поджелудочной железы простагландина E_2 , ингибирующего секрецию инсулина.

Теория глюкозотоксичности в какой-то степени объясняет явление вторичной резистентности больных диабетом 2-го типа к пероральной терапии препаратами сульфонилмочевины. Такая вторичная недостаточность может быть следствием десенситизации β -клеток к стимулирующему влиянию этих препаратов на секрецию инсулина. Нормализация углеводного обмена инсулинотерапией восстанавливает чувствительность β -клеток к глюкозе, и в дальнейшем такие больные вновь могут быть переведены на лечение препаратами сульфонилмочевины.

Рядом исследователей показано, что дериваты циклооксигеназы, главным образом простагландин E_2 , угнетают ответ инсулина на стимуляцию глюкозой, тогда как производные липооксигеназы, главным образом 15-HPETE, стимулируют секрецию инсулина. Такие препараты, как колхицин или фуросемид, усиливающие синтез простагландинов, снижают секрецию инсулина, а нестероидные противовоспалительные препараты, главным образом салицилаты, угнетающие циклооксигеназу, повышают ответ инсулина на различные стимуляторы. Предполагают, что при диабете 2-го типа повышается чувствительность к эндогенным простагландинам, что является основной причиной нарушения секреции инсулина при этой патологии.

И наконец, в нарушении секреции инсулина при сахарном диабете 2-го типа особую роль играет амилин. На основании исследований, проведенных в последние годы, амилину отводится регуляторно-ингибиторная роль в секреции инсулина. Повышенный синтез и агрегация амилина, наблюдающиеся при СД2, приводят к гибели β -клеток посредством апоптоза или некроза, и его отложения в виде депозитов отражают эти процессы.

Обсуждая патогенез сахарного диабета 2-го типа, нельзя не остановиться на роли печени. Гомеостаз глюкозы у голодающего человека осуществляется за счет баланса между продукцией глюкозы печенью (гликогенолиз и глюконеогенез) и утилизацией глюкозы периферическими тканями. Эти процессы регули-

руются инсулином и глюкагоном. В норме продукция глюкозы печенью натошак составляет 1,8–2,2 мг/кг массы тела в минуту (Балаболкин М. И. [и др.], 2003). Умеренная гипергликемия приводит к увеличению продукции глюкозы печенью, а при значительной гипергликемии это увеличение становится патогенетически значимым. Повышение образования глюкозы в печени больного СД2 происходит главным образом за счет глюконеогенеза. Считается, что гипергликемия у пациентов с диабетом 2-го типа натошак определяется усиленным глюконеогенезом в ночное время, вероятно, за счет гиперглюкагонемии.

Что касается посталиментарной гликемии, то роль печени в ее величине не столь очевидна, хотя имеются данные, что у лиц с СД2 при алиментарной нагрузке глюконеогенез подавляется в меньшей степени, чем у здоровых людей. Впрочем, F. Diraison [et al.] (1998) этот тезис подвергают сомнению. По-видимому, прандиальная гипергликемия у больных диабетом 2-го типа все же определяется, в основном, пищевой углеводной нагрузкой.

Таким образом, распознавание многочисленных механизмов, принимающих участие в формировании инсулиннезависимого диабета, преследует цель найти новые пути патогенетической терапии этого весьма социально значимого заболевания, а также определить возможные способы вторичной профилактики у лиц, имеющих высокий риск развития СД2.

1.3.6. Клиника

При клинически выраженном (манифестном) сахарном диабете больные, как правило, жалуются на слабость, сухость во рту, жажду, полиурию, полидипсию и иногда полифагию. Больные диабетом 1-го типа жалуются также на похудание. Похудание может беспокоить и пациентов с диабетом 2-го типа, однако оно наблюдается при длительном течении заболевания и развивается вследствие выраженной декомпенсации и развития абсолютной инсулиновой недостаточности.

В основе жажды, сухости во рту, полиурии, полидипсии лежит глюкозурия, которая развивается в тех случаях, когда гликемия превышает почечный порог глюкозы. Глюкоза, выделяемая с мочой, действует, как осмодиуретик, приводящий к дегидратации организма и вызывающий вышеперечисленные жалобы.

Полиурия обычно составляет 2,5–6 л в сутки, а в некоторых случаях может достигать 10 л в сутки. Потеря большого количества жидкости с мочой ведет к полидипсии, которая является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление водного баланса. Аппетит больных может быть как повышен, так и снижен. Снижение аппетита отмечается у пациентов с выраженной декомпенсацией углеводного обмена, а также при развитии диабетического кетоацидоза.

Быстрота появления жалоб и их динамика зависят от типа диабета. Сахарный диабет 1-го типа проявляется остро или подостро – в течение нескольких дней, недель, реже 2–3 мес. В некоторых случаях пациент может точно указать день появления характерных жалоб, обычно это наблюдается в тех случаях, когда клиническое проявление диабета 1-го типа обусловлено сильным стрессом.

Иногда прогрессирующие диабетические жалобы при СД1 недооцениваются лечащим врачом, особенно если они «маскируются» интеркуррентными заболеваниями или обильными неспецифическими жалобами у пациентов с предшествовавшим неврастеническим синдромом. Такие больные на первый план выдвигают

гают выраженную слабость. В таких случаях (к счастью, в настоящее время очень редких) диагноз может быть установлен при развитии выраженного кетоацидоза и даже гиперкетонемической комы. Это, в свою очередь, обуславливает непереносимое требование: всем больным, находящимся в коматозном состоянии, необходимо исследовать гликемию и мочу на сахар и кетоновые тела.

Особым клиническим вариантом СД1 является так называемый LADA-диабет (latent autoimmune diabetes mellitus in adults) — медленно развивающийся аутоиммунный диабет у взрослых. Он развивается у лиц старше 35 лет и характеризуется постепенным, в течение 1–3 лет, развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. В первые недели и месяцы болезни LADA-диабет весьма трудно отличить от СД2. При диабете 2-го типа жалобы развиваются постепенно, в течение многих недель и месяцев. Нередко жалобы настолько слабо выражены, что диагноз устанавливается случайно при плановом диспансерном или случайном исследовании глюкозы крови, либо при обследовании по поводу неспецифических для диабета жалоб и проявлений — кожного либо вагинального зуда, упорно протекающих кожных гнойничковых заболеваний (фурункулеза, стрепто- и стафилодермии и т. д.).

Наконец, нередко случаи, когда диагноз СД2 устанавливается при обращении по поводу хронических осложнений сахарного диабета — снижения зрения вследствие катаракты или ретинопатии, ангиопатии нижних конечностей, нейропатий, нарушения функции почек, эректильной дисфункции или импотенции.

Сахарный диабет как 1-го, так и 2-го типа может развиваться в любом возрасте. Однако СД1, как правило, начинается в детском или юношеском возрасте, причем пик заболеваемости приходится на пубертатный период. Напротив, СД2 чаще всего развивается у лиц старше 35–40 лет, хотя в последние годы во многих странах значительно участились случаи заболевания диабетом 2-го типа детей.

При общем осмотре пациентов с впервые выявленным диабетом 1-го типа у них обычно отмечается понижение массы тела, сухость кожных покровов и слизистых. Напротив, 80–90 % больных СД2 имеют избыток массы тела.

Довольно часто у больных диабетом отмечается кожный и генитальный зуд, склонность к кожным инфекциям. Чаще всего это фурункулы и карбункулы, эпидермофития и кандидамикоз. Фурункулы и карбункулы в доинсулиновый и доантибиотический период нередко приводили к развитию общей гнойной инфекции и становились причиной гибели больных. На фоне кожной гнойной инфекции возрастает потребность больного в инсулине, что необходимо учитывать при проведении лечения.

У больных сахарным диабетом наблюдаются также другие поражения кожи, в частности липоидный некробиоз. Это редкое поражение вначале проявляется в виде слегка возвышающихся над кожей образований, не исчезающих при надавливании, умеренно эритематозных, с чешуйчатым шелушением. В них наблюдается скопление гистиоцитов и отложение липоидов. Образования большой давности имеют плотную консистенцию, блестящую поверхность, напоминающую целлофан. В дальнейшем в центре этих образований развиваются атрофические изменения, иногда с изъязвлением. В измененных участках кожи наблюдается прорастание сосудов, телеангиэктазии. Поражается главным образом кожа голеней.

Липоидный некробиоз кожи встречается преимущественно у больных с плохо контролируемым сахарным диабетом, но также имеет место при НТГ и у лиц с диабетической наследственностью без нарушений толерантности к глюкозе.

У части лиц связь с сахарным диабетом установить не удастся. Это поражение кожи встречается преимущественно у женщин.

В результате нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом также могут развиваться ксантомы, представляющие собой папулы и узелки желтоватого цвета, иногда с розовым оттенком, состоящие из скоплений гистиоцитов, нагруженных липидами. Ксантомы локализуются обычно на коже предплечий, в области локтей и коленей. Их наличие не всегда связано с сахарным диабетом, но при диабете оно обычно обусловлено его плохим контролем и гиперлипемией. Ксантому с локализацией на коже век называют ксантелазмой. Снижение жиров в диете и компенсация нарушений обмена у больных диабетом способствуют исчезновению ксантом.

На коже голеней у больных диабетом иногда наблюдаются атрофические пятна, причина появления которых не ясна. У больных с тяжелыми формами сахарного диабета с склонностью к кетозу развивается рубеоз — гиперемия кожи в области скуловых костей, надбровных дуг, подбородка, что связано с расширением кожных капилляров и артериол.

У больных с декомпенсированным сахарным диабетом развиваются различной степени атрофические изменения в мышцах. Они обусловлены как преобладанием катаболических процессов, так и диабетической нейропатией, а также гипоксией мышц при макро- и микроангиопатиях нижних конечностей. Эти мышечные изменения называются диабетической амиотрофией. Диабетическая амиотрофия заключается в несимметричном поражении мышц, главным образом тазового пояса и бедер, реже — плечевого пояса. Изменения характеризуются сморщиванием отдельных мышечных волокон и пролиферацией сарколеммы.

Кроме того, атрофические изменения в мышцах проявляются в уменьшении их объема, дряблости при пальпации, мышечной слабости и повышенной утомляемости.

При длительно протекающем декомпенсированном сахарном диабете иногда наблюдаются остеопороз и остеолит, которые обусловлены нарушением белкового обмена и нервной трофики костей.

У больных с плохо контролируемым сахарным диабетом значительно чаще, чем среди всего населения, встречаются туберкулезные поражения легких. Особенно часто они развиваются у больных, склонных к кетозу, и нередко впервые выявляются после диабетической комы. При этом туберкулезный процесс имеет склонность к быстрому прогрессированию, распаду и образованию каверн. Этому нередко благоприятствует нерациональное построение субкалорийного питания больных, несмотря на наличие у них упадка питания. Течение туберкулеза легких у больных с компенсированным диабетом обычное. В отличие от гнойных процессов туберкулез легких меньше сказывается на повышении резистентности к инсулину. В настоящее время распространение туберкулеза легких у больных диабетом резко снизилось. При тяжелых степенях кетоза и особенно при диабетической коме у больных имеется повышенная склонность к развитию очаговых пневмоний.

При сахарном диабете значительно чаще встречаются гингивиты, пародонтоз, альвеолярная пиорея, абсцессы корней зубов и др. Часто наблюдается снижение или отсутствие соляной кислоты в желудочном соке. Язвенная болезнь встречается редко. Иногда отмечаются поносы. Они могут быть связаны с недос-

таточностью ферментов поджелудочной железы, ахилией, сопутствующим гастроэнтероколитом, нефизиологичным питанием при большом потреблении фруктов, овощей, жиров. Поносы, особенно в ночное время, могут также возникать в результате диабетической нейропатии с поражением вегетативной нервной системы, иннервирующей органы брюшной полости. При кетоацидозе иногда бывают резкие боли в животе с симптомами «острого живота», которые проходят после устранения кетоацидоза. Их патогенез точно неизвестен. В период диабетической комы может развиваться острое расширение желудка.

Сахарный диабет нередко сопровождается увеличением печени, обусловленным ее жировой инфильтрацией. Вследствие усиленного липолиза на периферии и повышенного транспорта жирных кислот в печень в ней увеличивается синтез триглицеридов. Этот процесс обусловлен тем, что, в отличие от других органов, печень обладает глицеринкиназой и может использовать для синтеза триглицеридов не только глицерофосфат, но и глицерин. Функциональные пробы печени при ее жировой инфильтрации нарушены редко. Но при длительном существовании жировой инфильтрации в печени могут развиваться необратимые процессы цирроза.

Со стороны мочевыделительной системы для больных сахарным диабетом характерны острые и хронические воспалительные процессы в мочевыводящих путях, развитию которых способствует глюкозурия и снижение иммунной защиты. Необходимо отметить, что хронический пиелонефрит при сахарном диабете может протекать без лихорадки, без болей в поясничной области, со слабовыраженными дизурическими симптомами. Нередко его проявлениями являются лишь персистирующая лейкоцитурия и бактериурия. Однако учитывая, что почки являются мишенями, специфически поражающимися при сахарном диабете, даже такие малосимптомные инфекции мочевыводящих путей требуют полноценного лечения уросептиками и последующего длительного приема отваров «почечных» трав — листа брусники, березовых почек, полевого хвоща и т. д.

Серьезное поражение глаз — диабетическая ретинопатия — описано в соответствующем разделе данного руководства. У больных с декомпенсированным сахарным диабетом могут быть транзиторные изменения рефракции, слабость аккомодации, депигментация радужной оболочки. Старческая катаракта встречается не чаще, чем у лиц не страдающих диабетом, но отмечается более быстрое ее созревание. В молодом возрасте может развиваться так называемая «метаболическая катаракта» — помутнение хрусталика, начинающееся в субкапсулярной области и имеющее вид снежных хлопьев. Начальные ее проявления — изменение рефракции с развитием миопии и слабость аккомодации. Эта форма катаракты иногда может в течение нескольких дней привести к слепоте. Ее прогрессирование находится в прямой зависимости от диабетических нарушений обмена; при этом происходит повышенное накопление в хрусталике продуктов полиольного пути превращения глюкозы. В незапущенных случаях возможно обратное развитие процесса. При сахарном диабете чаще развиваются глаукома, косоглазие.

Со стороны лабораторных показателей помимо гипергликемии, глюкозурии, кетонурии при острых осложнениях СД1 и при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности у больных СД2 нередко наблюдаются гиперурикемия и дислипидемия. Особенно характерна дислипидемия для СД2, она является

составной частью так называемого метаболического синдрома. Нарушения сердечно-сосудистой и нервной систем у больных сахарным диабетом изложены ниже.

1.3.7. Диагностика

Методика диагностики сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена описана в подразделе 1.2 настоящего руководства. В литературе обсуждается целесообразность скрининговой диагностики сахарного диабета 1-го и 2-го типов. Суть и содержание скрининговых мероприятий при этих заболеваниях существенно различаются.

При сахарном диабете 1-го типа скрининг направлен на выявление либо генетически повышенного риска заболевания с помощью определения молекулярно-генетических маркеров заболевания, либо стадии активных иммунных процессов у лиц с высоким риском СД1, т. е. на доклиническую диагностику. Первый вариант скрининга СД1 вызывает обоснованные сомнения, так как риск развития заболевания у родственников лиц, страдающих сахарным диабетом, легко устанавливается с помощью семейного анализа и медико-генетического консультирования (Дедов И. И. [и др.], 2003), а популяционный скрининг, учитывая частоту и распространенность СД1, клинически малоэффективен и экономически нецелесообразен.

Второй вариант скрининга СД1 у людей с повышенным риском заболевания основан на выявлении цитоплазматических антител к островковым клеткам (ICA), либо антител к ГАД и используется в некоторых международных программах, например в европейской ENDIT. Такой скрининг, по-видимому, применим при хорошо спланированных протоколах (Смирнова О. М. [и др.], 2003), поскольку в настоящее время активно разрабатываются методы вторичной профилактики СД1.

Скрининг СД2 направлен на раннюю диагностику явной формы заболевания и нарушенной толерантности к глюкозе с последующей вторичной профилактикой СД2 у лиц с НТГ. В различных регионах мира проводилось подобное скрининговое исследование, охватившее от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч людей. Уникальным является двухэтапный скрининг, проведенный в Санкт-Петербурге в 1997–2001 гг. и охвативший более 350 тыс. населения города (Карпова И. А., 2001; Карпова И. А., Залевская А. Г., 2001). Скрининг продемонстрировал высокую клиническую эффективность, поскольку при скрининговой диагностике СД2 диабетическая ретинопатия выявлялась в 5,5 раза, нейропатия — в 2,8 раза, синдром диабетической стопы — в 8,8 раз, протеинурия — в 4,3 раза, микроальбуминурия — в 1,8 раза реже, чем при выявлении СД по обращаемости.

Сахарный диабет необходимо дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся полиурией, — несахарного диабета, неврогенной полидипсии, некоторых форм пиелонефрита, низкоренинового гиперальдостеронизма, а также от почечных форм глюкозурии. Нет нужды подробно описывать дифференциальную диагностику по клиническим признакам, поскольку вопрос однозначно решается с помощью исследования глюкозы крови и, по показаниям, проведения орального глюкозотолерантного теста.

Таблица 1.13

Дифференциально-диагностические признаки СД1 и СД2

Признак	Тип диабета	
	СД1	СД2
Возраст к началу заболевания	До 30 лет	35—40 лет и старше
Дебют заболевания	Острый или подострый	Постепенный
Сезонность заболеваемости	Имеется	Отсутствует
Связь с HLA-системой	Имеется	Отсутствует
Конкордантность по СД у монозиготных близнецов	Не более 30—50 %	Почти постоянная
Масса тела	Нормальная или сниженная	Избыток массы тела в 80—90 % случаев
Микроангиопатии	Появляются через несколько лет после клинической манифестации	Часто имеются при постановке диагноза
Наклонность к кетозу, кетоацидозу	Имеется	Отсутствует
Уровень С-пептида в крови	Снижен или не определяется	Нормальный или повышенный
Антитела к островковым клеткам	В 60—80 % случаев в начале заболевания	В 8 % случаев в низком титре
Антитела к глутаматдекарбоксилазе ГАД ₆₅	В 90—100 % случаев в начале заболевания	Не выявляются
Антитела к тирозинфосфатазам поджелудочной железы (1А—2В)	В 70—90 % случаев в начале заболевания	Не выявляются
Лечение	Компенсируется только инсулином	В течение длительного времени компенсируется диетой, физической нагрузкой и пероральными сахароснижающими препаратами

Клинически важной проблемой является дифференциальная диагностика сахарного диабета 1-го и 2-го типов, поскольку эти заболевания требуют различных лечебных подходов и мероприятий.

Дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типов представлены в табл. 1.13. Как видно из табл. 1.13, нет ни одного патогномичного признака, который позволил бы отнести диабет к тому или иному типу. СД1 чаще всего развивается в детском и молодом возрасте, однако заболевают им и люди зрелого и даже старческого возраста. СД2 все чаще развивается у детей и подростков, причем может проявляться достаточно остро и с признаками кетоза. Наклонность к кетозу и кетоацидозу может появляться у взрослых с диабетом 2-го типа при длительном течении болезни и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. Антитела к антигенам поджелудочной железы с очень высокой вероятностью указывают на СД1, однако примерно через 1 год после клинического проявления заболевания их титр начинает снижаться и у многих больных перестает определяться. М. И. Балаболкин (2000) указывает, что через 15—20 лет от начала болезни антитела к различным компонентам β-клеток определяются только у 5 % больных.

Вместе с тем при анализе комплекса признаков дифференциальная диагностика диабета 1-го и 2-го типа не вызывает больших затруднений за исключением двух случаев. Иногда больной попадает в поле зрения врача, когда ему уже назначена инсулинотерапия, однако обоснованность ее вызывает сомнение (клинические признаки указывают на то, что, возможно, у пациента имеется СД2 с коротким анамнезом; доза инсулина весьма высока, что косвенно подтверждает диагноз диабета 2-го типа со свойственной ему инсулинорезистентностью). Единомоментная отмена инсулина и перевод больного на пероральные препараты является рискованным мероприятием, поскольку на предыдущем этапе врач, возможно, и не ошибался. В такой ситуации следует начать снижение дозы инсулина с одновременным подключением пероральных препаратов. Под динамическим контролем гликемии доза инсулина снижается, а доза пероральных сахароснижающих средств увеличивается. Если удастся перевести больного на пероральные препараты без ущерба для компенсации углеводного обмена, правомерно изменение диагноза с СД1 на СД2.

Весьма сложной бывает дифференциальная диагностика СД2 и LADA-диабета, поскольку при последнем аутоиммунная деструкция протекает медленно и абсолютная инсулиновая недостаточность развивается через 1,5–3 года после клинического проявления. Дифференциально-диагностические признаки LADA-диабета и СД2 представлены в табл. 1.14.

Как видно из табл. 1.14, точная установка диагноза LADA-диабета не всегда возможна в начале заболевания в связи с тем, что молекулярно-генетические исследования и определение антител к различным компонентам β -клетки во многих лечебно-профилактических учреждениях недоступны. В таких случаях установить диагноз удастся только при динамическом наблюдении за больным.

Таблица 1.14

**Дифференциально-диагностические признаки LADA-диабета
и сахарного диабета 2-го типа**

Признак	Тип диабета	
	LADA	СД2
Сходные признаки: начало заболевания, возраст дебюта Дифференциальные признаки: связь с молекулярно-генетическими маркерами HLA Масса тела	Постепенное, возраст старше 30—35 лет Имеется	Постепенное, возраст старше 35—40 лет Отсутствует
Уровень С-пептида в крови Аутоантитела к β -клеткам (ICA, анти-ГАД, тирозинфосфатазе) Лечение	Нормальная Снижен Имеются	В 80—90 % случаев избыток массы тела Нормальный или повышенный Отсутствуют
	Удовлетворительный контроль углеводного обмена диетой и пероральными препаратами только в первые несколько недель, месяцев; затем плохая компенсация на фоне максимальных доз сахароснижающих препаратов; абсолютная инсулиновая недостаточность и инсулиновая зависимость через 1—3 года	Длительный метаболический контроль диетой, физической нагрузкой и пероральными сахароснижающими препаратами

1.3.8. Лечение

Современное лечение СД должно быть комплексным и включать: обучение и самоконтроль пациентов, соблюдение ими диеты и необходимой физической активности, сахароснижающую терапию пероральными препаратами и/или инсулином, а также лечение поздних сосудистых осложнений (Дедов И. И., Демидова И. Ю., 1999; Балаболкин М. И. [и др.], 2003; Смирнова О. М., 2001). Такой комплексный подход, а также психологическое, социальное и правовое сопровождение больных диабетом привели к появлению термина «управление сахарным диабетом», который довольно часто можно встретить в современной литературе. Не вдаваясь в подробности относительно правомерности данного термина, следует признать, что он отражает тот факт, что лечение сахарного диабета в настоящее время представляет собой нечто большее, чем «лечение» в традиционном смысле этого слова (Фадеев В. В., 2003).

Обучение и самоконтроль являются фундаментом, на котором строится долгосрочная, практически пожизненная терапия. Успешное лечение СД в настоящее время возможно лишь в том случае, если уделяется пристальное внимание двум важным факторам: образовательным программам для впервые заболевших пациентов и формированию адекватного восприятия, понимания, а также отношения больного к болезни.

Обучение пациентов с СД ставит перед собой следующие цели: привить больному навык по соизмерению питания, физической нагрузки и дозы антидиабетических препаратов, т. е. сделать пациента в определенных рамках «врачом самому себе»; обучить больного первой помощи в неотложных ситуациях и знанию ситуаций, когда необходима помощь врача; обучить пациента методам самоконтроля углеводного обмена как основы правильных действий больного в различных ситуациях (Дедов И. И. [и др.], 1999).

Принципы правильной организации обучения больных СД включают:

1. Наличие четко выработанной, «структурированной», строго дифференцированной (в зависимости от возраста больных, типа сахарного диабета, наличия тех или иных сосудистых осложнений и т. д.) программы обучения и медицинского персонала, владеющего этой программой.

2. Выбор адекватной формы обучения. Основными формами обучения являются групповая (группы не более 7–10 человек, что значительно эффективнее индивидуального обучения при работе со взрослыми больными) и индивидуальная (чаще применяется при работе с детьми, а также при впервые выявленном СД у взрослых, при СД у беременных).

3. Выбор рациональной модели организации обучения, отвечающей возможностям лечебного учреждения. При организации обучения, в основном, используются две модели: стационарная (5–10 дней) и амбулаторная (дневной стационар). При обучении больных СД2 обычно применяется амбулаторная модель обучения.

По данным программы реализации Сент-Винсентской декларации европейских отделов ВОЗ и Международной диабетической федерации, в лучшем случае только 20 % пациентов регулярно достигают нормального уровня гликированного гемоглобина даже после проведения интенсивной терапии и обучения. Кроме того, показано, что многие образовательные программы обладают сравнительно коротким эффектом (от 6 до 18 мес.). Однократные, интенсивные, од-

но- или двухнедельные программы имеют лишь ограниченный эффект. Таким образом, система обучения должна быть направлена на обеспечение долговременной мотивации, обновления и закрепления знаний и навыков, т. е. обучение должно быть постоянным компонентом долговременного лечения. Оценка эффективности подхода, основанного на применении программ лечения и обучения, производится по следующим группам параметров:

1. Клинические. Например, одной из основных терапевтических целей для больных СД2 является снижение избыточной массы тела. Достижение этой цели и сохранение результата в течение установленного контрольного периода доказывает эффективность программы. Повышение артериального давления является важным фактором риска развития макрососудистых осложнений. Обучение может дать положительные результаты в отношении лечения артериальной гипертонии, особенно при применении специализированных программ.

2. Метаболические. Основным и наиболее распространенным контрольным параметром углеводного обмена при СД является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — интегральный показатель гликемии за 6—12 нед., предшествующих измерению. Он должен быть тем ближе к норме, чем моложе пациент.

Самоконтроль в широком смысле слова — это учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, уровня гликемии, глюкозурии и других показателей, а также режима питания и физической активности. Данный термин, в узком смысле, обозначает самостоятельное определение больными СД некоторых показателей в крови или моче, характеризующих углеводный и липидный обмен.

Современные методы экспресс-диагностики позволяют больным самостоятельно оценить важнейшие параметры углеводного обмена с точностью, близкой к лабораторной. Так как эти показатели определяются в повседневных, привычных для больного условиях, они имеют большую практическую ценность для коррекции терапии, чем исследование углеводного обмена в стационаре или поликлинике.

Объективная оценка уровня глюкозы в крови и моче стала возможной лишь после внедрения тест-полосок и приборов для экспресс-анализа гликемии и глюкозурии. Для взятия крови больным рекомендуется пользоваться специальными ланцетами. Существуют устройства для автоматического прокола кожи. Для этих целей можно использовать и тонкие иглы от одноразовых инсулиновых шприцев и шприцев-ручек. Традиционные ланцеты-скарификаторы с острием треугольной формы непригодны для частого СК, так как при применении игл с круглым сечением меньше травмируется кожа.

Для определения гликемии больные могут использовать как визуальные тест-полоски, так и портативные приборы-глюкометры, которые могут быть двух типов. Глюкометры первого типа (Glucotrend, Reflolux, One Touch, Beta-check, Diascan, Глюкохром М, Accutrend, Accu-Check Easy, CheckMate, Supreme) относятся к фотометрическим приборам, основанным на определении изменений окраски тест-зоны, возникающей в результате реакции глюкозы крови с ферментом глюкозооксидазой или специальными красителями. В глюкометрах второго типа (Glucometer Elite, ExacTech, Glucocard II, Сателлит) используется электрохимический метод, основанный на измерении тока, появляющегося при той же реакции глюкозы крови с глюкозооксидазой. Необходимое для анализа

время занимает от 5 с до 2 мин. Прибор Accutrend GC определяет также и уровень холестерина, что может быть важно для больных с гиперлипидемией.

Расхождение результатов с лабораторными данными при использовании визуальных тест-полосок не должно превышать 15–20 %, а для глюкометров допустимое расхождение с референтными показателями может составлять 10–15 %. При низких значениях гематокрита (анемия, больные на диализе) результаты определений завышаются, а при высоких (полицитемия, тяжелая дегидратация), напротив, занижаются.

В настоящее время используются приборы второго поколения, в которых вероятность технических погрешностей сведена к минимуму: они калибруются автоматически, для их работы требуется минимальное количество крови, полоска сама равномерно впитывает ее, не нужно производить стирание крови.

Самоконтроль глюкозурии наряду с такими преимуществами, как дешевизна, неинвазивность и безболезненность, имеет основной недостаток: слабую корреляцию между глюкозурией и гликемией. Данный метод неприемлем для больных с нарушенным почечным порогом глюкозы (при терминальной стадии диабетической нефропатии, сопутствующих заболеваниях почек из-за изменения реабсорбции в почечных канальцах, заболеваниях мочевого пузыря с его неполным опорожнением). На точность определения глюкозурии также влияет ряд лекарственных препаратов: аскорбиновая кислота, цефалоспорины, пенициллин, салицилаты, рентгеноконтрастные вещества. Предпочтительно использовать тест-полоски, которые специфически определяют только глюкозу и менее подвержены лекарственным воздействиям (Diabur-Test 5000, Глюкоурихром-Дв БП-«М»).

Кетоновые тела (ацетон) в моче больные должны определять при высокой гликемии и глюкозурии (несколько результатов более 14 ммоль/л в крови или 3 % и выше — в моче), сопутствующих заболеваниях, особенно с повышением температуры, при тошноте и рвоте, что позволяет своевременно диагностировать декомпенсацию сахарного диабета и предотвратить диабетическую кому. Для определения кетоновых тел используются такие тест-полоски, как «Ketur-Test», «Кетоурихром БП-М», «Combur-Test» (комбинированное определение глюкозурии и кетонурии) и др.

Пациентам с сахарным диабетом 1-го типа рекомендуется ежедневное исследование уровня глюкозы в крови перед каждой инъекцией инсулина. У лиц, страдающих СД2, минимально необходимым является исследование гликемии 2–3 раза в неделю в различное время, или 4–5-кратное в один из дней недели. Кроме этого, необходимо измерять глюкозу крови в следующих ситуациях: перед, во время и после занятий спортом; перед сном после интенсивной физической нагрузки; во время сопутствующих заболеваний; при подозрении на гипо- или гипергликемию; после гипогликемии; после изменений дозы инсулина. Результаты самоконтроля больной заносит в специальный дневник, что создает основу для коррекции проводимого лечения и его последующего обсуждения с врачом.

Важнейшим параметром метаболического контроля является HbA_{1c} , определение которого может рассматриваться как оценка совместных усилий врача и больного по достижению максимальной компенсации, позволяющая определить эффективность проводимого лечения в динамике. Даже при тщательно проводимом самоконтроле глюкозы крови определение HbA_{1c} остается весьма информативным показателем. Так, высокий уровень HbA_{1c} при нормальных значениях

гликемии может наблюдаться в следующих ситуациях: а) результаты самоконтроля глюкозы занижены по техническим причинам (низкое качество полосок, ошибки в технике выполнения); б) больной определяет гликемию недостаточно часто; в) больной не проводит самоконтроль глюкозы крови, но записывает в дневнике удовлетворительные показатели «для врача». Низкий уровень HbA_{1c} может свидетельствовать о большем числе гипогликемических эпизодов.

Таким образом, эффективная терапия сахарного диабета на современном уровне предусматривает обязательное проведение самоконтроля метаболических показателей углеводного обмена. Вместе с тем, если прошедший обучение больной не использует результаты самостоятельного определения глюкозы крови для адекватной коррекции дозы и схемы инсулинотерапии или сахароснижающих таблетированных препаратов, а также питания, данное мероприятие не влияет на уровень компенсации СД.

Необходимым условием эффективного лечения сахарного диабета вне зависимости от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе инсулин) или нет, является соблюдение диеты. Диетотерапия СД1 существенно отличается от диетотерапии СД2. При сахарном диабете 1-го типа основным методом лечения является инсулинотерапия, поэтому диетические ограничения этим больным определяются, в основном, тем, насколько проводимая инсулинотерапия отличается от физиологической секреции инсулина (Смирнова О. М. [и др.], 2003).

Бытовавшая ранее (и до настоящего времени широко представленная в диетических справочниках) традиционная диетотерапия СД1 предусматривала ежедневное потребление больным строго определенного количества калорий, белков, жиров и углеводов с ограничением количества жиров. Больным предписывалось частое дробное питание — 6–7 раз в день малыми порциями. Широко пропагандировались типовые рационы или меню диабетика. Таким образом, традиционная диетотерапия СД1 носила запретительный для больного характер, она была направлена не на приближение инсулинотерапии к потребностям жизни больного, а на адаптацию режима и состава питания пациента к проводимой инсулинотерапии. Необходимо, правда, отметить, что традиционная диетотерапия была разработана в эпоху, когда господствовала концепция инсулинотерапии преимущественно пролонгированными формами препаратов инсулина, вводимыми 1–2 раза в день.

В настоящее время, когда средства введения инсулина делают инъекцию менее болезненной, чем укус комара, а объем вводимого препарата ничтожен вследствие перехода на концентрированный инсулин (100 ЕД в 1 мл), широкое внедрение интенсифицированной инсулинотерапии с многократными инъекциями инсулина делает диететику, основанную на запретах и ограничениях, неприемлемой. Напротив, возможность следовать обычному режиму питания с небольшими ограничениями по качественному составу углеводов (что, главным образом, относится к потреблению сахарозы не более 50 г в сутки) является дополнительным стимулом для больного переходить на базис-болюсную инсулинотерапию и получить необходимое обучение.

Основными принципами современной гибкой («либерализованной») диеты и свободного режима питания для больных СД1 являются (Смирнова О. М. [и др.], 2003):

• поддерживающее близкое к нормальному вес эукалорийное, смешанное питание, достаточно богатое углеводами (55–60 % общего калоража) и растительными волокнами;

• примерная оценка количества углеводов, влияющих на уровень глюкозы крови, по системе хлебных единиц; дифференцирование углеводовсодержащих продуктов в зависимости от гликемического индекса, а также распределение их на приемы в зависимости от вида инсулинотерапии;

• ограничение жиров только для больных с избыточной массой тела; для больных СД1 с нормальной массой и нормолипидемией, как и для лиц с нормальной массой без диабета, приемлема общая рекомендация «здорового питания».

В конечном итоге эти принципы сводятся к одному правилу: согласовывать количество и время приема углеводовсодержащих продуктов, влияющих на уровень глюкозы крови, с заместительной инсулинотерапией.

Для того, чтобы следовать «либерализованной» диете, больной должен быть обучен оценке углеводов в пище по количеству продукта в хлебных единицах, содержащему 12 г углеводов (табл. 1.15), и по качеству, так как различные углеводы неодинаково влияют на гликемию, то есть имеют разный гликемический индекс (табл. 1.16), а также знать, как менять дозу короткого или ультракороткого инсулина в зависимости от углеводной характеристики принимаемых блюд.

Таблица 1.15

Количество продукта, содержащее 1 хлебную единицу

Продукты	Мера	Количество
<i>Молоко и жидкие молочные продукты</i>		
Молоко	1 стакан	200 мл
Кефир	1 стакан	200 мл
Сливки	1 стакан	200 мл
<i>Хлеб и хлебобулочные изделия</i>		
Белый хлеб	1 кусок	20 г
Крекеры (сухое печенье)	5 шт.	15 г
Ржаной хлеб	1 кусок	25 г
Солёные палочки	15 шт.	15 г
Сухари	2 шт.	15 г
Панировочные сухари	1 ст. ложка	15 г
<i>Макаронные изделия</i>		
Вермишель, лапша, рожки, макароны*	1—2 ст. ложки в зависимости от формы изделия	15 г
<i>Крупы, мука</i>		
Гречневая**	1 ст. ложка	15 г
Кукуруза	1/2 початка	100 г
Кукурузные хлопья	2 ст. ложки	15 г
Манная**	1 ст. ложка	15 г
Мука (любая)	1 ст. ложка	15 г
Овсяная**	1 ст. ложка	15 г
Овсяные хлопья**	1 ст. ложка	15 г
Перловая**	1 ст. ложка	15 г
Пшено**	1 ст. ложка	15 г
Рис**	1 ст. ложка	15 г

Таблица 1.15 (окончание)

Продукты	Мера	Количество
	<i>Картофель</i>	
Картофель	1 шт. величиной с крупное куриное яйцо	65 г
Картофельное пюре	2 ст. ложки	75 г
Жареный картофель	2 ст. ложки	35 г
Сухой картофель	2 ст. ложки	25 г
	<i>Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)</i>	
Абрикосы	2—3 шт.	110 г
Айва	1 шт., крупная	140 г
Ананас	1 кусок (поперечный срез)	140 г
Арбуз	1 кусок	270 г
Апельсин	1 шт., средний	150 г
Банан	1/2 шт., среднего	70 г
Брусника	7 ст. ложек	140 г
Виноград	12 шт.	70 г
Вишня	15 шт.	90 г
Гранат	1 шт., большой	170 г
Грейпфрут	1/2 шт., крупный	170 г
Груша	1 шт., средняя	90 г
Дыня	1 кусок	100 г
Ежевика	8 ст. ложек	140 г
Инжир	1 шт.	80 г
Киви	1 шт., крупная	110 г
Клубника	10 шт., средних	160 г
Крыжовник	6 ст. ложек	120 г
Малина	8 ст. ложек	150 г
Манго	1 шт., небольшое	110 г
Мандарины	2—3 шт., средних	150 г
Персик	1 шт., крупный	120 г
Сливы	4 шт., средние	90 г
Смородина	7 ст. ложек	140 г
Хурма	1 шт., средняя	70 г
Черника	7 ст. ложек	140 г
Яблоко	1 шт., среднее	90 г
	<i>Другие продукты</i>	
Котлета	1 шт., средняя	100 г
Квас	1 стакан	250 мл
Пиво	1 стакан	250 мл
Мороженое	2 ст. ложки	65 г
Сахар-песок	1 ст. ложка	10 г
Сахар кусковой	2 куска	10 г

* Имеются в виду сухие. В вареном виде 1 ХЕ содержится в 2—4 ст. ложках продукта (50 г) в зависимости от формы изделия.

** Имеется в виду 1 ст. ложка сырой крупы; в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2 ст. ложках продукта (50 г). И так, 2 ст. ложки с горкой любой каши = 1 ХЕ.

*** 6—8 ст. ложек ягод, таких как малина, смородина и т. д., в среднем соответствуют 1 стаканчику (1 чайной чашке) этих ягод. Около 100 мл сока (без добавления сахара, 100 %-ный натуральный сок) содержит примерно 10 г углеводов.

Таблица 1.16

**Действие некоторых углеводсодержащих продуктов на гликемию
(сахароповышающее действие глюкозы принято за 100 %)**

Продукт	Гликемия, %
Солодовый сахар (мальтоза), картофельное пюре, мед, «воздушный» рис, кукурузные хлопья, кока- и пепси-кола	90—110
Белый и серый хлеб, хрустящие хлебцы, сухое печенье (крекеры), рис, крахмал, пшеничная мука, бисквит, песочное тесто, пиво	70—90
Овсяные хлопья, бананы, кукуруза, вареный картофель, сахар, хлеб с отрубями, ржаной хлеб, фруктовые соки без сахара	50—70
Молоко, кефир, йогурт, фрукты, макаронные изделия, бобовые, мороженое	30—50
Фруктоза, чечевица, соя, орехи	< 30

Питание больного СД2 должно отвечать следующим требованиям:

- снижение массы тела для больных с ожирением;
- предотвращение постпрандиальной (после еды) гипергликемии;
- профилактика или лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемии, артериальной гипертонии);
- соблюдение всех принципов здорового питания, включая правильные соотношения всех необходимых нутриентов, достаточное количество витаминов, минеральных веществ и т. д.

Основной причиной нарушений углеводного обмена при СД2 является ожирение. Многочисленными исследованиями доказано, что у большинства больных снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинорезистентность, а также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих диабету артериальной гипертонии и дислипидемии. Достигнуть снижения массы тела можно только путем ограничения калорийности рациона. Физическая нагрузка при СД2 играет, как правило, вспомогательную роль и особенно важна для длительного поддержания полученного эффекта.

Рекомендовать больному точный подсчет калорийности питания не имеет смысла, так как человек питается смешанной пищей, а таблицы калорийности содержат информацию о продуктах в чистом виде. Кроме того, взвешивание каждого продукта, постоянная сверка с таблицами калорийности снижают удовольствие от приема пищи. Необходимо достигнуть реального сокращения калорийности рациона по сравнению с предшествующим питанием, которое привело к избытку веса. Информация о низкокалорийной диете для больного должна быть простой, ясной и применимой в его повседневной жизни. Исходя из калорийности компонентов пищи (вода — 0 ккал, 1 г белка — 4 ккал, 1 г углеводов — 4 ккал, 1 г жира — 9 ккал, 1 г алкоголя — 7 ккал), основные принципы низкокалорийной диеты сводятся к следующему: 1) необходимо исключить или резко ограничить высококалорийные продукты, богатые жирами, а также алкоголь, сахар и сладости; 2) употреблять в меньшем по сравнению с прежним (т. е. привычным для данного больного) количестве продукты средней калорийности — белки и крахмалы; 3) без всяких ограничений употреблять низкокалорийные продукты — овощи, зелень, некалорийные напитки.

Большинству больных СД2 следует рекомендовать дробное питание (5–6 раз в день небольшими порциями), которое позволяет избежать сильного чувства

голода при уменьшении привычного объема питания, а также препятствует как постпрандиальной гипергликемии (порция углеводов в каждом приеме пищи должна быть невелика), так и гипогликемиям у больных, получающих сахароснижающую терапию (частый прием небольших количеств углеводов).

Вторым принципом диетотерапии при СД2 является предотвращение постпрандиальной гипергликемии. Кроме дробного режима питания снизить гликемию после еды помогают следующие меры: исключение из диеты легкоусвояемых углеводов (сахара, меда, сладких напитков, фруктовых соков, хлебобулочных и макаронных изделий, картофеля), увеличение количества растительных волокон в пище, минимальная кулинарная обработка продуктов.

Диетические рекомендации для больных СД2 с нормальной массой тела сводятся только к устранению высокой постпрандиальной гликемии, так как ограничение калорийности рациона им не требуется.

Физические упражнения являются важным компонентом комплексной терапии СД2. Кроме снижения веса физическая активность сама по себе улучшает чувствительность к инсулину и, как следствие этого, показатели углеводного обмена, а также нормализует липидемию. Считается, что наиболее приемлемо и безопасно (в связи с наличием сопутствующих заболеваний) выполнять физические упражнения вначале по 5–10 мин в сутки, постепенно увеличивая время до 30–40 мин, по крайней мере 2–3 раза в неделю. Занятия желательны проводить на свежем воздухе.

В тех случаях, когда гипергликемия хорошо поддается диетотерапии или медикаментозному лечению, физическая нагрузка снижает уровень глюкозы в крови и уменьшает потребность в инсулине. У больных с умеренной или тяжелой гипергликемией, плохо поддающейся диетотерапии или медикаментозному лечению, физические нагрузки менее эффективны. Более того, при уровне гликемии, превышающем 14 ммоль/л, они могут усиливать гипергликемию и увеличивать потребность в инсулине.

Повышение чувствительности к инсулину и снижение сахара крови путем усиления всасывания инсулина из мест инъекций при физических упражнениях могут служить причиной развития гипогликемий у больных СД2, получающих инсулинотерапию. Риск гипогликемий повышается в течение 12–40 ч после интенсивных физических нагрузок. Гипогликемии можно избежать, употребляя дополнительно углеводы до, во время и после физических занятий и, в случаях проводимой инсулинотерапии, снижая дозу инсулина.

У пациентов с СД2, получающих препараты инсулина, перед продолжительной физической нагрузкой целесообразно снизить дозу вводимого инсулина до и после занятий спортом на 20–25 %. Важно измерять глюкозу крови до, во время и после занятий спортом для того, чтобы определить насколько должна быть уменьшена доза инсулина короткого действия, а также, может быть, и инсулина средней продолжительности действия. Кроме того, в день интенсивных физических упражнений важно измерить глюкозу крови перед сном, для того чтобы избежать ночной гипогликемии.

Больные не должны быть ограничены в выборе вида физической активности. Однако существуют некоторые виды спорта (планеризм, дайвинг, парашютный спорт), которые в силу большой опасности противопоказаны пациентам с СД. В каждом отдельном случае важно, чтобы больные знали реакцию своего

организма на интенсивную физическую нагрузку и всегда помнили о риске тяжелых гипогликемий.

Следует подчеркнуть, что сами по себе физические нагрузки не приносят должного результата, однако могут быть полезным дополнением к основным лечебным мероприятиям. Их необходимо сочетать с диетотерапией и/или медикаментозной терапией. Что касается больных сахарным диабетом 1-го типа, то у них физические нагрузки играют значительно меньшую лечебную роль, чем при диабете 2-го типа, поскольку у лиц с СД1 нет тканевой инсулинорезистентности, а масса тела чаще всего нормальная. Физические нагрузки у пациентов с диабетом 1-го типа могут рассматриваться как общеукрепляющая процедура, а также как средство повышения качества жизни, делая ее более полноценной и разнообразной. Меры профилактики гипогликемии после физических нагрузок те же, что и у больных СД2, получающих инсулин.

Медикаментозная терапия сахарного диабета 1-го типа проводится препаратами инсулина. В настоящее время существует большое количество торговых названий различных препаратов инсулина, что, на первый взгляд, может серьезно затруднить деятельность практического врача. Однако на самом деле имеется весьма ограниченное число препаратов, разобраться в которых не составляет труда, зная их основные характеристики. Все препараты инсулина делятся на 4 вида: по происхождению, по степени очистки, по реакции и по продолжительности действия. По происхождению, это — препараты крупного рогатого скота, свиные, человеческие (рекомбинантные и полусинтетические) генно-инженерные аналоги человеческого инсулина. По степени очистки различают высокоочищенные (монокомпонентные), хроматографически очищенные препараты; по реакции — нейтральные и кислые; по продолжительности действия — препараты ультракороткого, короткого, средней продолжительности и длительного действия, а также так называемые «миксты».

Инсулины крупного рогатого скота были первыми промышленно вырабатываемыми препаратами инсулина. Молекула бычьего инсулина отличается от человеческой тремя аминокислотами: двумя в α -цепи и одной в β -цепи. В α -цепи они расположены в области детерминант биологической активности и иммуногенности. Этим определяются основные недостатки инсулина крупного рогатого скота: его биологическая активность значительно уступает человеческому инсулину, в то же время при хроническом введении бычьего инсулина в организме человека к его молекулам вырабатываются антитела. С этим связаны такие осложнения инсулинотерапии, нередко наблюдавшиеся в эпоху лечения бычьим инсулином, как инсулинорезистентность у больных диабетом 1-го типа, когда суточная доза препаратов инсулина превышала 100 ЕД, а иногда доходила и до 200 ЕД и более, а также липодистрофии. В настоящее время в Российской Федерации инсулины крупного рогатого скота запрещены к применению, однако до сих пор они используются в некоторых бедных мусульманских странах, где свиной инсулин не применяется по религиозным соображениям.

Молекула свиного инсулина отличается от человеческой концевой аминокислотой в β -цепи. Свиной инсулин малоиммуногенен, однако несколько ниже человеческого по биологической активности. Обычно при переводе больного со свиного на человеческий инсулин его суточная доза уменьшается на 5–10 %. С начала XXI столетия свиной инсулин в России также не используется.

Человеческий инсулин получают двумя способами. Ведущим является генно-инженерное производство (генно-инженерный, или биосинтетический, или рекомбинантный инсулин). Метод основан на вживлении в микроорганизм, обладающий способностью к быстрому росту и размножению, гена инсулина. Инсулин при этом либо выделяется в культуральную среду (дрожжевые грибы), либо накапливается внутриклеточно (кишечная палочка). После быстрого наращивания биомассы инсулин выделяется из культуры и очищается. Генно-инженерная технология позволяет синтезировать инсулин в любых количествах в короткие сроки. В условиях бурного роста заболеваемости диабетом эта технология не знает себе равных.

Второй способ получения человеческого инсулина — ферментативный, при котором из свиного инсулина вырабатывается полусинтетический инсулин. К его недостаткам относятся: ограниченность сырьевых ресурсов, довольно высокая себестоимость, а также то, что полусинтетический инсулин содержит небольшую примесь молекул свиного инсулина. Тем не менее в обозримом будущем полусинтетический инсулин, вероятно, будет производиться, так как имеются немногочисленные сведения, что наличие примесей свиного инсулина облегчает центральной нервной системе распознавание начинающихся гипогликемических состояний. Таким образом, пациентам, у которых гипогликемия развивается в скрытой форме, назначение полусинтетического инсулина может быть оправданным.

Генно-инженерные аналоги инсулина — это препараты, производимые генноинженерным методом, в которых молекула инсулина изменена с целью придания ей новых свойств. Так были получены и внедрены в лечебную практику инсулины ультракороткого действия — лизпро, аспарт и глюцин, а также беспиговые препараты средней продолжительности (инсулин-детемир) и длительного действия (инсулин-гларгин).

Степень очистки препаратов инсулина измеряется числом ppm — количеством молекул проинсулина в препарате, приходящимся на 1 млн молекул инсулина. Высокоочищенными (монокомпонентными) считаются препараты с числом ppm, не превышающим 10. Нет необходимости подробно останавливаться на менее очищенных инсулинах, поскольку в России допускается использование только монокомпонентных препаратов. Все препараты человеческого инсулина и генно-инженерные аналоги являются высокоочищенными.

Долгое время врачам были доступны только препараты инсулина с кислой реакцией. Инсулин в таких растворах был менее стабильным, а инъекции — болезненны для больного. Нередко в местах инъекций развивались абсцессы. Нейтральный раствор инсулина впервые был получен в 1961 г. Все современные препараты инсулина имеют нейтральную реакцию, за исключением инсулина гларгин, реакция которого слабощелочная.

По продолжительности действия препараты инсулина можно разделить на короткие (и ультракороткие), применяемые для коррекции прандиальной гипергликемии, и пролонгированные (средней продолжительности и длительного действия), используемые для моделирования базальной секреции инсулина.

Инсулин короткого действия представляет собой простой раствор кристаллического человеческого или свиного инсулина. Необходимость создания аналогов инсулина ультракороткого действия была обусловлена следующим. У здорового человека прандиальная секреция инсулина продолжается около 2,5 ч.

«Короткий» же инсулин действует в течение 6–7 ч. Такое несоответствие обусловлено тем, что молекулы инсулина в водном растворе образуют гексамеры, которые после введения препарата диссоциируют не сразу, т. е. инсулин короткого действия в определенном смысле также является пролонгированным препаратом. В практической диабетологии это приносит неудобства и врачу и пациенту, поскольку в период максимального поступления пищевых углеводов в кровь концентрация инсулина в крови недостаточна. Напротив, когда прандиальный уровень глюкозы в крови снижается, инсулин короткого действия еще продолжает поступать в кровь. Это вынуждает больного «перекусывать» между основными приемами пищи, что снижает качество жизни больных, а некоторым из них препятствует выполнять профессиональные или учебные обязанности. Препараты ультракороткого действия также образуют гексамеры с водой, которые однако диссоциируют значительно быстрее. Длительность действия ультракоротких инсулинов в большей мере соответствует длительности прандиальной инсулиновой секреции, избавляет пациентов от «перекусов» и таким образом упорядочивает режим питания.

Пролонгация действия инсулина в течение длительного времени достигалась сорбцией молекул гормона либо на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ-инсулин, или изофан-инсулин), либо на цинковой суспензии, которая может быть аморфной (ИЦС-А) с длительностью действия препарата 8–12 ч, кристаллической (ИЦС-К, инсулин-цинк суспензия кристаллическая) или стандартной смесью ИЦС-А/ИЦС-К 3 : 7 (ИЦС, инсулин-цинк суспензия). Аморфная суспензия ИЦС-А в России не используется (препарат имеет большое количество недостатков), ИЦС и ИЦС-К применяются все реже и реже, главным образом, из-за того, что скорость десорбции инсулина в этих препаратах малопредсказуема, различна у разных пациентов и даже у одного больного сильно варьирует в разные дни.

Из традиционных пролонгированных препаратов сейчас в основном назначается изофан-инсулин, который также не лишен недостатков. Во-первых, инсулин НПХ имеет отчетливый пик концентрации инсулина в крови, наблюдаемый через 6–6,5 ч после инъекции, поэтому не может точно моделировать базальную секрецию инсулина у здорового человека, которая имеет монотонный характер, хотя и происходит пульсативно малыми количествами. Во-вторых, динамика десорбции инсулина с НПХ также непостоянна, хотя и в меньшей степени, чем у инсулин-цинковой суспензии. В-третьих, изофан-инсулин является не раствором, а взвесью, и доза введенного инсулина зависит не только от введенного объема взвеси, но и от тщательности перемешивания препарата перед инъекцией и даже от положения шприца (шприц-ручки).

Этих недостатков лишены растворы генно-инженерных аналогов инсулина, которые поддерживают постоянную концентрацию препарата в крови на протяжении 12–14 ч (инсулин-детемир) или 24 ч (инсулин-гларгин). Особенно привлекателен в этом отношении инсулин-гларгин, который, будучи беспиковым и длительно действующим, может вводиться в любое время суток, естественно, в одно и то же время каждый день.

Миксты — это готовые смеси инсулина короткого (ультракороткого) действия и изофан-инсулина, используемые для традиционной терапии преимущественно больными диабетом 2-го типа. При этом доля короткого инсулина в смеси обозначается либо числом, либо цифровым индексом. Например, микстард

40/60 — смесь, содержащая 40 % простого инсулина; инсуман 25 содержит 25 % короткого инсулина, хумулин М3 — 30 % инсулина короткого действия.

Таким образом, несмотря на обилие торговых названий препаратов инсулина, все это многообразие сводится к ограниченному количеству лекарственных форм. Все необходимые характеристики, позволяющие точно определить инсулин, описаны в инструкции, прилагаемой к препарату, а чаще всего — прямо на упаковке или на флаконе.

В последние десятилетия наблюдается большой прогресс в совершенствовании средств введения инсулина. Большинство пациентов для введения препарата использует одноразовые инсулиновые шприцы и шприц-ручки с атравматичными иглами. Иглы как в шприцах, так и в шприц-ручках, отличаются малым диаметром, лазерной технологией заточки, использованием специальных покрытий, снижающих травматизацию кожи при уколе. Все это делает инъекцию инсулина практически безболезненной для больного, а режимы инсулинотерапии с многократными инъекциями за сутки перестали быть для пациента мучительным каждодневным испытанием.

В последние годы большое распространение получили программируемые инсулиновые помпы для введения инсулина. В некоторых странах количество больных, пользующихся помпами, составляет около 10 %. Помпа состоит из резервуара с инсулином, непосредственно насоса, подающего препарат подкожно или в полость брюшины (в зависимости от типа помпы), а также электронного блока, в котором программируется режим подачи инсулина. Помпы делятся на носимые и имплантируемые. Носимая помпа располагается на поясе под одеждой, подача инсулина происходит через катетер, устанавливаемый под кожу. Преимуществами носимой помпы являются возможность замены катриджа с инсулином в домашних условиях, а также то, что перепрограммирование электронного блока может проводиться как пультом, так и кнопками, расположенными на самой помпе. Однако подкожный катетер требует периодической замены во избежание инфицирования. Имплантируемая помпа устанавливается в передней брюшной стенке, инсулин подается в полость брюшины. Помпа управляется носимым пультом. Резервуар с инсулином пополняется один раз в несколько месяцев посредством пункции брюшной стенки (в помпе имеется специальная эластичная диафрагма, через которую пункционная игла попадает непосредственно в инсулиновый резервуар).

Последним усовершенствованием помп стала радиосвязь электронного блока с компьютером, стационарным или носимым, который также связан с подкожно установленным монитором уровня глюкозы во внеклеточной жидкости пациента, что позволяет автоматически проводить коррекцию режима работы помпы в зависимости от гликемии. Компьютер, обслуживающий помпу, также имеет связь с ближайшим диабетологическим центром, где диабетологическая сестра или врач имеют возможность в любой момент вмешаться в ситуацию. Такие системы очень дороги, на сегодняшний день считанные единицы их функционируют в Европе в порядке эксперимента.

В течение достаточно длительного времени изучались возможности безыноъекционного способа доставки инсулина в организм больного. Современные технологии принципиально позволяют решить проблему транспорта инсулина через любой барьер и вводить его перорально, транскутанно, ректально, интраназально и т. д. Главным препятствием для создания соответствующих лекарственных

форм стала невозможность точной дозировки инсулина, что имеет первостепенное значение в инсулинотерапии. Большие надежды возлагались на ингаляционные системы доставки инсулина, однако сейчас большинство подобных исследовательских программ свернуто в связи с низкой клинической эффективностью.

Ранние фазы клинических испытаний проходят также таблетированные формы инсулина. Однако до настоящего времени проблема их точной дозировки не решена, поэтому в перспективе они могут быть использованы для комбинированной терапии пациентами с диабетом 2-го типа и, возможно, для вторичной профилактики СД1. В литературе, преимущественно немедицинской, довольно широко обсуждается вопрос о трансплантации островков поджелудочной железы пациентам с диабетом 1-го типа. Действительно, в мире есть несколько центров, где проводится пересадка больным донорских человеческих островков с точным подсчетом их количества, при этом пересаживается не менее 1 млн островков, т. е. на одного реципиента приходится три донора. После трансплантации проводится сложная и дорогостоящая иммуносупрессивная терапия. В ряде случаев удается добиться хорошей приживаемости трансплантата, вплоть до полной отмены инсулинотерапии на несколько месяцев. Но даже проведение пересадок по таким протоколам не решает проблему СД1.

В России нет ни одного центра, который бы проводил пересадку островковых клеток по подобным правилам.

Несмотря на бурное развитие передовых медицинских технологий в диабетологии, основным способом инсулинотерапии остаются инъекции, которые должны проводиться по определенным правилам (Смирнова О. М. [и др.], 2003). Инсулин короткого действия вводится за 30 мин до приема пищи, а ультракороткого — непосредственно перед приемом пищи, при необходимости во время или сразу после еды. Инъекции инсулина короткого действия следует делать в подкожную клетчатку живота, средней продолжительности и длительного действия — под кожу бедра или плеча (скорость всасывания инсулина максимальна при введении в область живота, значительно ниже при введении в плечо и самая низкая при инъекции в клетчатку бедра).

Инсулин необходимо вводить глубоко в подкожную клетчатку через широкую кожную складку под углом 45° или под прямым углом, если толщина клетчатки в складке, получаемой при сжатии кожи, значительно превышает длину иглы. Нельзя вводить инсулин внутримышечно, поскольку динамика всасывания препарата в таких случаях непредсказуема. Место введения инсулина в пределах одной области следует ежедневно менять во избежание развития липодистрофий.

На сегодняшний день существует два режима инсулинотерапии: традиционный и интенсифицированный. Наиболее физиологичной является интенсифицированная (базисно-болюсная) инсулинотерапия, которая моделирует секрецию инсулина у здорового человека. При этом базальной секреции инсулина соответствует одно- или двукратное введение пролонгированного инсулина в сутки, а прандиальная секреция моделируется введением инсулина короткого или ультракороткого действия перед основными приемами пищи. По суточной дозе соотношение пролонгированного и короткого инсулина может быть 1 : 1, или же доза инсулина короткого действия превышает дозу пролонгированного инсулина. Доза пролонгированного инсулина составляет ориентировочно 24 ЕД (базальная секреция инсулина у человека около 1 ЕД/ч). Что касается болюсов ко-

роткого (ультракороткого) инсулина перед приемами пищи, то приблизительный расчет можно делать исходя из того, что перед завтраком на 1 хлебную единицу требуется 1,5–2 ЕД инсулина, перед обедом 0,8–1,5 ЕД, перед ужином 0,8–1,2 ЕД инсулина на 1 хлебную единицу пищи. Следует иметь в виду, что у каждого больного и дозу пролонгированного, и дозу короткого инсулина нужно все равно подбирать эмпирически, поскольку чувствительность к инсулину у разных людей различна. Кроме того, у лиц с небольшим стажем диабета на дозировку может оказывать влияние остаточная секреция инсулина собственными β -клетками.

Пролонгированный инсулин может вводиться один раз в сутки, обычно вечером. Для создания более равномерной концентрации инсулина в крови НПХ-инсулин можно вводить утром и вечером примерно в одинаковых дозировках. Инсулин-гларгин, обладающий беспиковым 24-часовым действием, вводится один раз в сутки, причем время инъекции может быть как вечерним, так и утренним или дневным.

Традиционная инсулиноterapia проводится тем больным, у которых базисно-болюсная терапия неосуществима или нецелесообразна: лицам преклонного возраста, при необходимости постороннего ухода за пациентом; больным с психическими отклонениями; лицам, инъекции инсулина которым делает приходящая медицинская сестра; лицам, не имеющим возможности осуществлять контроль гликемии, а также категорически отказывающимся от интенсифицированной инсулинотерапии.

Традиционная терапия подразумевает две инъекции смеси пролонгированного и короткого инсулина перед завтраком и перед ужином, при этом на утреннюю инъекцию приходится около 60 % суточной дозы. Доза пролонгированного инсулина составляет примерно $\frac{2}{3}$ суточной дозы. Вечерняя доза пролонгированного инсулина титруется по натощаковой гликемии, утренняя — по уровню глюкозы в крови перед ужином. Утренняя доза инсулина короткого действия меняется в зависимости от гликемии через 2 ч после завтрака, вечерняя — в зависимости от гликемии перед сном. Определенную роль в подборе дозы играет определение глюкозурии в трех порциях мочи.

Традиционная инсулиноterapia требует соблюдения больным фиксированной диеты и режима питания. Хорошая компенсация диабета и сохранение высокого качества жизни больного на фоне традиционной инсулинотерапии невозможны.

Следует отметить, что до 10–15 % больных в силу характерологических особенностей категорически отказываются даже от двух инъекций инсулина в день и вводят смесь пролонгированного и короткого инсулина один раз в сутки утром. Такой режим инсулинотерапии, кстати, довольно часто применявшийся в 60–70-е гг. XX в., абсолютно не соответствует физиологическим потребностям и опасен с точки зрения развития тяжелых гипогликемических состояний.

В практическом аспекте необходимо рассмотреть следующие ситуации, когда врач сталкивается с необходимостью подбора дозы инсулина. Это назначение инсулина пациенту с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа, коррекция дозы при неудовлетворительной компенсации диабета без смены режима инсулинотерапии и со сменой режима введения инсулина, а также при ведении больных в случае проведения им хирургических операций.

У больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа средняя суточная доза инсулина составляет 0,5 ЕД на 1 кг массы тела. Однако лечение начинают с меньших доз во избежание развития гипогликемии. Применяется инсулин короткого действия, который вводится перед каждым приемом пищи, в 22–23 ч, а также желателно и рано утром (в 5.30–6.00) в целях коррекции натошачковой гликемии. Начальная суточная доза в зависимости от состояния и массы тела больного может варьировать от 12 до 24–28 ЕД. При этом на ночь и рано утром вводят по 2–4 ЕД, так как после этих инъекций пациент не принимает пищу. Остальная часть суточной дозы распределяется так, что перед завтраком и обедом доза инсулина несколько выше, чем перед ужином. Под контролем уровня гликемии и, при необходимости суточного профиля глюкозурии суточная доза увеличивается на 4–8 ЕД в сутки, при этом на ночь и рано утром доза не должна превышать 6 ЕД (при большой суточной дозе — 8 ЕД). Когда достигается компенсация углеводного обмена, переходят на базисно-болюсную или традиционную инсулинотерапию. Если суточная доза короткого инсулина при достижении компенсации невелика (30–36 ЕД), то она при переводе на один из режимов инсулинотерапии может не меняться. В противном случае суточная доза снижается на 10 % с последующим изменением на 2–4–6 ЕД в сутки до достижения нормогликемии и аглюкозурии.

Если пациент обращается к врачу по поводу декомпенсации углеводного обмена на фоне проводимой инсулинотерапии и принимается решение не менять режим лечения, то изучается суточная динамика гликемии и глюкозурии. Увеличивается доза в той инъекции и того препарата инсулина, на максимум действия которого приходится максимальная гликемия и глюкозурия, при этом суммарное увеличение дозы, как правило, не должно превышать 8 ЕД в сутки. Если пациенту показана смена режима инсулинотерапии (чаще всего — переход с традиционной на базисно-болюсную схему), то при умеренной декомпенсации углеводного обмена суточная доза инсулина сохраняется и далее титруется по правилам, описанным выше. Если декомпенсация диабета достаточно выражена, то возможно увеличение суточной дозы уже в момент смены режима инсулинотерапии.

Ведение больного во время хирургических вмешательств и в послеоперационном периоде определяется срочностью операции (по неотложным показаниям или плановая), характером вмешательства (легкое, средней сложности, сложное), оперируемой областью (после операций на брюшной полости пациент несколько дней не ест), а также типом диабета.

Экстренные и срочные операции больных сахарным диабетом связаны с дополнительным высоким риском, поскольку больного приходится оперировать без предварительно достигнутой строгой компенсации диабета. Необходимо внутривенное медленное введение инсулина либо с помощью микродозатора со скоростью 2–3 ЕД/ч, либо капельно. В таких случаях доза увеличивается на треть, поскольку до 30 % инсулина сорбируется на стенках флакона и других элементах инфузионной системы. Контроль гликемии проводится ежечасно, а при необходимости еще чаще. Уровень гликемии поддерживается в пределах 5,5–11 ммоль/л, при этом скорость введения инсулина может быть увеличена при нарастании гликемии, а при ее снижении добавляется капельное введение 5 % раствора глюкозы.

При малых хирургических вмешательствах, которые не требуют воздержания от пищи и общей анестезии, плановая терапия диабета не изменяется. Операция проводится утром натощак, при этом утренняя инъекция инсулина или пероральное сахароснижающее средство (у больного диабетом 2-го типа) перед операцией не принимается, а переносится на время принятия пищи после вмешательства. Естественно, если сахарный диабет у пациента декомпенсирован, то до проведения оперативного вмешательства терапия должна быть скорректирована так, чтобы показатели углеводного обмена соответствовали компенсации.

В том случае, если больному планируется операция средней сложности или большое хирургическое вмешательство, то вечером пациент, если ему разрешено ужинать, вводит обычную дозу инсулина. Если ужин перед операцией отменяется, то инсулин короткого действия не вводится, а доза пролонгированного инсулина уменьшается на 30–50 %. Утром плановая инъекция препаратов инсулина не проводится, после исследования гликемии начинается непрерывная инфузия инсулина короткого действия, которая продолжается во время операции. Скорость введения — 2–4 ЕД/ч (если инсулин вводится с раствором внутривенно капельно, необходима поправка на сорбцию препарата в системе). Одновременно внутривенно капельно проводится инфузия 5 % раствора глюкозы из расчета 5–10 г глюкозы в час. Контроль гликемии проводится каждый час или чаще, уровень глюкозы в крови должен удерживаться в пределах 5,5–11 ммоль/л. Добиваются этого, регулируя скорость введения инсулина и глюкозы.

Больные диабетом 2-го типа до операции переводятся на лечение инсулином короткого действия, введение которого во время операции такое же, как и лицам с СД1, однако скорость введения инсулина должна быть в 1,2–1,5 раза выше, учитывая свойственную пациентам с СД2 инсулинорезистентность. Помимо уровня глюкозы во время операции мониторируется уровень калия в крови и отслеживаются признаки гипокалиемии на ЭКГ, поскольку внутривенная инфузия инсулина может вызвать гипокалиемию за счет быстрого поглощения калия тканями. При необходимости совместно с анестезиологом проводится коррекция гипокалиемии.

После операции контроль гликемии осуществляется с интервалами 2–4 ч, при уровне глюкозы выше 10 ммоль/л подкожно вводится 2–4–6 ЕД инсулина короткого действия. Когда больной начинает есть, назначается инсулинотерапия в дозе и в режиме, предшествующем операции. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа возвращаются к лечению пероральными сахароснижающими препаратами после стабилизации состояния и при расширении двигательного режима.

Определенную сложность представляет послеоперационное ведение больных, прооперированных на органах брюшной полости, поскольку в первые дни после операции они не могут принимать пищу. Им должно быть обеспечено внутривенное капельное введение глюкозы не менее 30–40 г в день, в систему с глюкозой добавляется инсулин короткого действия из расчета 1 ЕД инсулина на 1,5–2 г глюкозы. Помимо этого каждые 2–4 ч контролируется гликемия и проводятся подкожные инъекции инсулина короткого действия в дозах, указанных выше. После перехода на энтеральное питание инсулинотерапия назначается в режиме, предшествовавшем операции, однако суточная доза в первые дни может быть сниженной, так как поначалу питание таких больных носит щадящий характер и по содержанию углеводов и калорийности уступает обычной диете.

Большим СД1 в первые дни после хирургического вмешательства следует ежедневно исследовать мочу на кетоновые тела.

Целью лечения СД2 является улучшение качества и продолжительности жизни больных за счет коррекции метаболических нарушений, уменьшения клинической симптоматики и предупреждения поздних сосудистых осложнений. К сожалению, только в 20 % случаев вновь выявленного СД2 этой цели удастся достичь за счет изменения образа жизни, диеты и повышения физической активности (Bloomgarden Z. T., 1996; Campbell D. B. [et al.], 1991). В остальных случаях приходится использовать различные сахароснижающие средства.

Показанием для назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) больным СД2 является отсутствие компенсации диабета при соблюдении больным диеты и режима физических нагрузок. Основные группы ПСП, используемые у пациентов с СД2, перечислены в табл. 1.17.

Таблица 1.17

**Современные пероральные сахароснижающие препараты,
используемые в лечении СД2**

Фармакологическая группа	Названия препарата (международное/торговое)
Производные сульфанилмочевины (1 поколение)	Карбутамид (букарбан), толбутамид (орабет), хлорпропамид
Производные сульфанилмочевины (2 поколение)	Глибенкламид (даонил, манинил, зуглюкон, глибенкламид) Гликвидон (глюкоренорм) Гликлазид (диабетон, диабетон МВ) Глимепирид (амарил) Глипизид (минидиаб, антидиаб, глибenez) Глипизид с замедленным высвобождением (глюкотрол XL, глибenez ретард)
Бигуаниды	Метформин (сиофор, метформин, глиформин)
Ингибиторы α -глюкозидазы	Акарбоза (глюкобай), миглитол (диастабол), воглибоза
Аналоги меглитинида	Репаглинид (новоном), натеглинид (старликс)
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон (актос), розиглитазон

Производные сульфанилмочевины (ПСМ) остаются наиболее популярными препаратами для лечения СД2. Основным механизмом их действия является стимуляция секреции инсулина за счет взаимодействия со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клеток поджелудочной железы, перекрестно связанных или интегрированных в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран. Последние играют ключевую роль в процессе деполяризации клеточных мембран. При изменении концентрации АТФ K^+ -каналы закрываются, что ведет к деполяризации мембраны, открытию вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов и входу ионов кальция в клетку. В результате повышается концентрация внутриклеточного кальция, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных микрофиламентов и стимулируется секреция инсулина β -клеткой путем экзоцитоза. При взаимодействии производных сульфанилмочевины с рецепторами β -клетки происходит закрытие K^+ -кана-

лов и инициируется вся цепь вышеописанных событий, заканчивающихся стимуляцией секреции инсулина. Неодинаковое связывание со специфическими рецепторами производных сульфанилмочевины обуславливает их различную способность стимулировать секрецию инсулина; наиболее выражен этот эффект у глибенкламида.

Рядом исследований подтвержден «экстрапанкреатический» эффект ПСМ. Так, показано, что препараты данной группы повышают чувствительность периферических тканей к инсулину за счет повышения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии, что связано с возрастанием активности рецепторной тирозинкиназы, инициирующей биологический эффект инсулина, приводящий к повышению активности гликогенсинтетазы в мышечной ткани, снижению печеночной продукции глюкозы и повышению утилизации глюкозы в периферических тканях (Bak J. [et al.], 1989). Таким образом, восстанавливая чувствительность к инсулину в периферических тканях и способность к адекватной секреции инсулина в зависимости от уровня гликемии, ПСМ влияют на ключевые звенья патогенеза СД2. Поэтому длительное лечение этими препаратами сопровождается снижением уровня инсулина в сравнении с его концентрацией до начала терапии на фоне снижения гликемии и инсулинорезистентности.

Фармакологическая характеристика сульфаниламидных препаратов представлена в табл. 1.18. Производные сульфанилмочевины первой генерации для достижения сахароснижающего эффекта должны присутствовать в крови в высоких концентрациях (микромоль). Это повышает риск различных побочных действий данной группы препаратов, в связи с чем в настоящее время они запрещены для использования в РФ.

Производные сульфанилмочевины второй генерации, применяющиеся при лечении СД2 с 60-х гг. XX в., оказывают в 50–100 раз более выраженный саха-

Таблица 1.18

Фармакологическая характеристика производных сульфанилмочевины

Препарат	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч	Содержание в 1 таблетке, мг	Суточная доза, мг	Количество приемов в день
I поколение					
Толбутамид	1—2	5—7	500	500—3000	3—4
Хлорпропамид	3—4	24—72	100	100—500	1
II поколение					
Глибенкламид	3—4	12—16 (до 24)	1; 3,5; 5	2,5—15	1—2
Диабетон	4	12	80	160—320	2
Диабетон МВ	6	24	30	30—120	1
Гликвидон	3—4	6—8	30	30—180	2
Глипизид	3—5	3—4	5	2,5—30	2—3
Глимепирид	—	24	1, 2, 3, 4	1—6	1

роснижающий эффект по сравнению с сульфаниламидами первой генерации. Для получения указанного эффекта достаточны низкие концентрации в крови этих препаратов (наноли), которые позволяют предотвратить возникновение множества побочных явлений, наблюдавшихся при использовании ПСМ первой генерации. Правда, далеко не у всех пациентов с диабетом при их назначении обеспечивается необходимый уровень глюкозы в крови; у пациентов с высоким уровнем глюкозы натощак и ожирением достичь желаемого эффекта удастся весьма редко. Кроме того, даже из тех пациентов, у которых удастся получить хороший результат лечения, примерно у 10 % через год лечение становится неэффективным (Cefalu W. T. [et al.], 1996).

Производные сульфаниламочевины относят к наиболее сильнодействующим противодиабетическим препаратам. Их применение приводит к снижению уровня глюкозы натощак в среднем на 2,2–3,3 ммоль/л, а содержания в крови HbA_{1c} — на 1–2 %.

Глибенкламид обладает максимальным сродством к АТФ-К-каналам β -клеток, в связи с чем оказывает самый мощный среди ПСМ сахароснижающий эффект. Биодоступность традиционной формы глибенкламида составляет 24–69 %, а его концентрация в крови достигает максимума через 4–6 ч после приема препарата внутрь. Период полувыведения составляет от 10 до 12 ч, а сахароснижающий эффект сохраняется в течение 24 ч. Глибенкламид на 99 % связывается с белками плазмы. Выводится из организма почками (65 %) и кишечником (35 %).

Весьма перспективным оказалось создание микронизированных форм глибенкламида (манинил 3,5 и 1,75 мг). Благодаря нанесению мелкопористой микронизированной пленки на действующую субстанцию препарата манинил значительно быстрее растворяется, эффективнее всасывается и доставляется к тканям организма, что обеспечивает практически полную (100 %) биодоступность препарата. Микронизированные формы глибенкламида оказывают свой эффект значительно быстрее — максимально между 1,5–2,5 ч после приема, т. е. к моменту наибольшего повышения уровня сахара крови после еды, и может применяться непосредственно перед едой. Кроме того, повышение концентрации препарата в крови идет плавно, что способствует менее резкому выбросу инсулина на фоне приема и, следовательно, снижает риск развития гипогликемических состояний. Малая доза, как оказалось, не означает меньшую эффективность, напротив, при переводе на микронизированные формы манинила удается снизить общую суточную дозу препарата на 30–40 %.

Глипизид является препаратом, прекрасно зарекомендовавшим себя в терапии больных СД2 как в начале, так и на более поздних этапах заболевания, благодаря активному действию, сочетающемуся с низким риском развития гипогликемий. Последнее крайне важное обстоятельство связано с тем, что в процессе метаболизма глипизид образуются четыре неактивных метаболита, не обладающих гипогликемическим эффектом и быстро выводящихся из организма. Абсолютная биодоступность глипизиды составляет 100 % на 2–3-м часу после приема.

В настоящее время широко используется продленная форма глипизиды (глипизид ГИТС, или гастроинтестинальная терапевтическая система), отличие которого от традиционной формы данного препарата заключается в наличии в таблетке осмотически активного ядра, которое окружено полупроницаемой для

воды мембраной. Ядро непосредственно разделено на два слоя: активный слой, содержащий препарат, и слой толчка, содержащий, с фармакологической точки зрения, инертные компоненты, однако, обладающие осмолярной активностью. Мембрана, окружающая таблетку, проницаема для воды, но не для препарата или осмотического акцептора. Вода из кишечного тракта поступает в таблетку, увеличивая давление в осмотическом слое, которое выдавливает активную часть препарата из центральной зоны. Это ведет к выходу препарата через мельчайшие, образованные лазером отверстия в наружной мембране таблетки. Осмос-зависимая форма поступления лекарственного вещества в пищеварительный тракт не зависит от рН или моторной функции кишечника, а определяется лишь наличием осмотического градиента между содержимым ядерного слоя и жидкостью в ЖКТ.

Поступление препарата из таблетки в ЖКТ осуществляется постоянно до тех пор, пока не изменяется осмотический градиент. После полного выхода глипизида из таблетки биологически инертные компоненты препарата остаются неповрежденными в течение всего периода транзита лекарственной формы через ЖКТ и удаляются как нерастворимая капсула. После приема препарата пролонгированного действия концентрация его в плазме повышается постепенно, достигая максимума через 6–12 ч. При приеме однократной суточной дозы глипизида ГИТС его эффективная концентрация в плазме поддерживается в течение 24 ч, что позволяет сократить количество суточных приемов препарата до 1 раза в сутки. Гастроинтестинальная терапевтическая система высокоэффективна в плане сахароснижающего действия и безопасна в плане гипогликемических реакций. Это качество препарата особенно ценно для пациентов старше 65 лет, риск развития гипогликемий у которых, как правило, выше при физических нагрузках и пропуске приема пищи.

Глимепирид является качественно новым ПСМ, кардинально отличающимся от известных сегодня и относимым некоторыми авторами к ПСМ третьей генерации. Благодаря связыванию глимепирида с белком с молекулярной массой 65 кДа на рецепторе АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток данный препарат обладает рядом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, которые положительно сказываются на его действии. Так, глимепирид вступает во взаимодействие с рецептором β -клеток в 2,5 раза быстрее глибенкламида, а диссоциирует с ним — в 9 раз быстрее. Этим достигается очень быстрое начало действия препарата и обеспечивается низкий риск развития гипогликемии при пропуске пищи и физических нагрузках. Однократное употребление препарата, обеспечивающее его необходимую концентрацию в течение суток, снижает вероятность пропуска приема лекарства. Широкий спектр доз таблетированных форм глимепирида (от 1 до 4 мг) облегчает подбор необходимой суточной дозы и его прием пациентами.

Сахароснижающий эффект *гликлазида* и *гликвидона* на 10–15 % меньше, чем глибенкламида. Щадящий характер стимуляции секреции инсулина объясняет тот факт, что при их использовании снижается риск гипогликемических состояний. Кроме того, эти препараты обладают рядом дополнительных положительных свойств, позволяющих применять их в терапии больных СД2.

Так, гликвидон на 95 % метаболизируется в печени и выводится с желчью и лишь 5 % — через почки, поэтому он является единственным сахароснижающим

препаратом, назначение которого возможно у лиц с заболеваниями почек. Кроме того, Б. В. Ромашевский (1997) показал, что гликвидон обладает умеренным гипотензивным действием и может применяться у лиц с сахарным диабетом 2-го в сочетании с мягкой артериальной гипертензией без дополнительного назначения гипотензивной терапии. Многоцентровое изучение действия гликвидона на функцию печени показало возможность его безопасного применения лицами с хроническим активным гепатитом и калькулезным холециститом. В ряде исследований продемонстрировано улучшение под влиянием гликвидона гемореологических свойств крови.

Гликлазид помимо сахароснижающего эффекта оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гематологические показатели и реологические свойства крови, что крайне актуально для больных сахарным диабетом, осложненным микро- и макроангиопатиями (Flogkowskí G. M. [et al.], 1988; Fu Z. Z. [et al.], 1992). Перечисленные эффекты гликлазида обусловлены его способностью снижать степень агрегации тромбоцитов, увеличивая индекс их относительной дезагрегации и вязкость крови (Gram J., Jespersen J., 1993).

Наиболее серьезным побочным эффектом ПСМ являются гипогликемические состояния, которые особенно опасны для пожилых пациентов. Все препараты данной группы могут вызывать гипогликемию, несколько чаще (до 20 %) она отмечается при назначении глибенкламида. Эпизоды гипогликемии наиболее характерны для пациентов со слабой или умеренно выраженной гипергликемией, получающих слишком высокую дозу в качестве начальной терапии, а также при слишком быстром повышении дозировки для обеспечения контроля гликемии.

Другие побочные реакции при применении ПСМ встречаются достаточно редко, обычно развиваются через несколько недель от начала терапии в виде диспептических расстройств, болей в эпигастрии, ощущения металлического вкуса во рту, аллергических реакций, лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоза, токсических поражений печени и почек, токсикодермии. К нежелательным последствиям терапии ПСМ относится и прибавка в массе тела, которая составляет в среднем 2–3 кг.

Противопоказаниями для назначения ПСМ являются: сахарный диабет 1-го типа, диабетические коматозные состояния, беременность и лактация, почечная и печеночная недостаточность, наличие тяжелого инфекционного заболевания, обширные или полостные операции, тяжелые формы соматической патологии (инсульт, инфаркт), прогрессирующее снижение массы тела больного при неудовлетворительных показателях состояния углеводного обмена.

Общими принципами фармакотерапии сахарного диабета ПСМ являются следующие:

1. При выборе того или иного ПСМ необходимо учитывать фармакологические особенности (силу и продолжительность сахароснижающего действия, пути метаболизма и др.), а также особенности пациента (возраст, длительность диабета, степень компенсации, наличие осложнений и их выраженность, сопутствующие заболевания).

2. Оценка эффективности должна проводиться при условии соблюдения больным диеты и режима физических нагрузок.

3. Начинают лечение с более «мягких» препаратов (гликлазида, гликвидона, глимепирида) и лишь при их недостаточном эффекте переходят к более сильным (глибенкламиду, глипизиду).

4. Необходимо первоначально использовать малые дозы ПСМ с их постепенным (1 раз в 7–10 дней) повышением до эффективных.

5. ПСМ принимаются за 30–40 мин до еды (за исключением микронизированных форм глибенкламида).

6. При недостаточной эффективности ПСМ должна своевременно использоваться их рациональная комбинация с другими ПСМ или инсулином.

Нерешенной проблемой современной диабетологии является развитие у больных СД2 вторичной резистентности к ПСМ, под которой понимают снижение эффекта от приема ПСМ через несколько лет после их назначения. Данное явление ежегодно регистрируется примерно у 5 % пациентов, длительно принимающих ПСМ. В основе развития вторичной резистентности к ПСМ лежит снижение числа рецепторов β -клеток к глюкозе, обусловленное уменьшением резервов эндогенного инсулина («истощение» β -клеток). Важную роль играет и фактор глюкозотоксичности – нарушение секреторного ответа β -клетки при хронической гипергликемии.

К мероприятиям, предупреждающим развитие вторичной резистентности к ПСМ, относят поддержание хорошей компенсации углеводного обмена, рациональное назначение ПСМ, снижение массы тела у лиц с выраженным ожирением. Кроме того, с целью восстановления функции β -клеток при декомпенсации диабета рекомендуется на 3–4 недели полностью отменять ПСМ и назначать курсовую инсулинотерапию.

Современные бигуаниды (фенформин, буформин и метформин) начали использовать в конце 50-х гг. XX в. Однако в конце 70-х годов в большинстве стран мира применение фенформина и менее популярного буформина было прекращено. Произошло это после регистрации нескольких смертельных случаев у больных, длительно принимавших фенформин, вследствие развития спонтанного, не связанного с нарушением функции почек или гипоксией, лактацидоза. Данное обстоятельство в немалой степени отразилось и на метформине, популярность которого из-за его принадлежности к бигуанидам резко снизилась.

Позднее было доказано, что метформин, который является производным диметилбигуанидов (табл. 1.19), существенно отличается по химической структуре от фенформина и буформина (производные бутилбигуанидов), что определяет наличие у него особых фармакокинетических и фармакодинамических качеств, которые отражаются на метаболизме молочной кислоты и значительно снижают риск развития лактацидоза.

В настоящее время метформин является «золотым стандартом» в лечении больных СД2, что обусловлено высокой эффективностью данного препарата при относительно низком риске развития побочных реакций, тогда как буформин практически не используется. Сахароснижающее действие метформина сопоставимо с эффектом ПСМ. Так, снижение уровня HbA_{1c} в крови при использовании метформина в качестве монотерапии составляет в среднем 1,5 %.

Влияние метформина на уровень глюкозы в крови в большей степени антигипергликемическое, нежели сахароснижающее, так как процесс снижения со-

держания глюкозы в крови при использовании данного препарата непосредственно не связан с повышением содержания эндогенного инсулина в крови.

Основными механизмами сахароснижающего действия метформина являются: 1) улучшение утилизации глюкозы в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы и жировая ткань) вследствие снижения периферической инсулинорезистентности; 2) подавление глюконеогенеза в печени; 3) замедление кишечной абсорбции глюкозы.

Таблица 1.19

Фармакологическая характеристика бигуанидов

Препарат	Торговое название	Продолжительность действия, ч	Содержание в 1 таблетке, г	Суточная доза, г	Количество приемов в день
Бутилбигуаниды					
Буформин	Адебит	6—8 (10—12)	0,05	0,1—0,3	2—3
	Силубин		0,1		
Диметилбигуаниды					
Метформин	Сиофор	6—8 (10—12)	0,25	0,5—2,55	2—3
	Глиформин		0,5		
	Метформин		0,85		

В последние годы стало известно, что под действием метформина стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. При СД2 количество транспортеров глюкозы уменьшено, а их функциональная активность снижена. В исследованиях *in vitro* было доказано, что метформин усиливает мобилизацию GLUT-4 из интрацеллюлярного депо к плазматической мембране. Усиление транслокации GLUT-1 и GLUT-4 прямо коррелирует с поступлением глюкозы в клетку.

Метформин способствует значительному снижению гликемии натощак, так как повышает чувствительность печеночных клеток к инсулину, угнетает в печени процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также повышает синтез гликогена, что уменьшает продукцию глюкозы печенью примерно на 30 %.

Антигипергликемический эффект метформина во многом связан с особенностями его накопления и действия в кишечнике, которые существенно отличаются от таковых в печени, мышечной и жировой тканях. Ткань кишки аккумулирует как при энтеральном, так и при парентеральном введении препарата, намного более высокие (в 500 раз) концентрации метформина, чем печень, почки или слюнные железы, что способствует замедлению всасывания глюкозы и повышает скорость ее метаболизма в кишечнике. В ткани кишки глюкоза очень быстро подвергается анаэробному гликолизу. Было установлено, что образующийся в кишечнике лактат не имеет системного действия, а экстрагируется печенью, где сразу же включается в глюконеогенез. Последнее обстоятельство особенно важно, так как способствует предотвращению развития не только лактацидоза, но и гипогликемических состояний.

Метформин относительно медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При суточной дозе 0,5—1,5 г его биодоступность составляет 50—60 %. Максимальное насыщение препаратом обычно достигается при дозе,

равной 3 г. В связи с этим назначение более высоких доз метформина считается нецелесообразным, так как не способствуют дальнейшему усилению антигипергликемического эффекта. Полное выведение препарата обычно происходит в течение 8–19 ч.

Исследования последних лет показали, что метформин, наряду с антигипергликемическим действием, обладает рядом других биологических эффектов, тормозящих атерогенез. Так, под влиянием метформина снижается уровень триглицеридов на 10–20 % при их исходной нормальной концентрации, у лиц с гипертриглицеридемией — на 50 %, а уровень холестерина понижается, в среднем, на 10 %. Кроме того, метформин подавляет ингибитор активатора тканевого плазминогена-1 (ИАП-1), препятствует повышению массы тела при комбинированной терапии и способствует ее снижению при монотерапии, а также вносит некоторый вклад в снижение АД.

Основным и самым серьезным побочным эффектом при лечении метформином является лактацидоз. Было показано, что риск развития данного осложнения от терапии метформином минимален по сравнению с таковым при использовании буформина и фенформина. Так, при назначении метформина частота развития лактацидоза не превышает 2,4 случая в год на 1 000 000 больных, принимающих данный препарат. Следует подчеркнуть, что невысокий риск развития лактацидоза может быть полностью исключен при соблюдении противопоказаний к применению метформина и предосторожностей, направленных на исключение его аккумуляции в организме. Немедленное определение лактата при появлении жалоб больного, принимающего метформин, на мышечные и сердечные боли, одышку позволяют своевременно диагностировать повышение молочной кислоты, немедленно принять меры и предотвратить развитие лактацидоза.

Среди других побочных действий метформина следует отметить диарею и диспептические явления (металлический привкус во рту, тошноту, метеоризм, анорексию, абдоминальный дискомфорт), которые в начале терапии наблюдаются почти у 20–30 % пациентов. По-видимому, эти желудочно-кишечные расстройства связаны с влиянием метформина на замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Накапливаясь в ЖКТ, углеводы вызывают процессы брожения и метеоризм, что может создавать некоторые временные неудобства. Развитие диспептических нарушений на фоне приема метформина предупреждают назначением минимальных доз препарата (500 мг) сначала перед сном, а потом во время или после приема пищи, который следует запить стаканом воды, постепенно увеличивая дозу на 1 таблетку в 3 дня до эффективной.

Крайне редким побочным проявлением длительного применения больших доз бигуанидов является нарушение всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в ЖКТ, что в отдельных случаях может привести к развитию мегалобластной анемии.

Метформин является препаратом выбора у больных СД2 с сопутствующим ожирением 2-й степени и выше. Данный препарат также широко применяется в комбинации с другими ПСП при их недостаточной эффективности для поддержания компенсации сахарного диабета. Кроме того, добавление метформина к терапии больных СД2, получающих инсулинотерапию, позволяет существенно снизить потребность в инсулине, тем самым препятствуя повышению массы тела.

Противопоказаниями к назначению метформина являются: гипоксия вследствие легочной или сердечной недостаточности; почечная и печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; развитие лактацидоза в анамнезе.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (ИАГ) являются сравнительно новой группой противодиабетических лекарственных средств. Наиболее изученным препаратом данной группы является акарбоза (глюкобай).

Акарбоза представляет собой азотсодержащий псевдотетрасахарид бактериальной природы, который конкурентно ингибирует ферменты сахарозу, гликоамилазу, мальтозу, декстрозу, а также панкреатическую амилазу, локализованные на щеточной кайме эпителия тонкой кишки и участвующие в конечной стадии переваривания углеводов. Это приводит к замедлению расщепления ди-, олиго-, и полисахаридов до глюкозы и соответственно замедлению ее абсорбции в кишечнике. Следовательно, основным эффектом акарбозы является снижение постпрандиального уровня глюкозы при отсутствии существенного влияния на уровень гликемии натощак.

Недавно было показано, что уровень глюкозы после еды у пациентов с СД2 является более надежным показателем контроля диабета и лучше коррелирует с величиной HbA_{1c} , чем концентрация глюкозы натощак. Важным аргументом, подтверждающим необходимость коррекции постпрандиальной гипергликемии, является то, что даже при отсутствии явной гипергликемии натощак, глюкоза крови после еды является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и общей смертности, о чем свидетельствуют результаты целого ряда проспективных исследований.

При монотерапии ИАГ практически исключен риск развития гипогликемических состояний. Кроме того, ограничивая всасывание углеводов, в значительной мере обеспечивающих калорийность рациона, ИАГ способствуют снижению массы тела, что весьма важно для больных СД2.

Вместе с тем акарбоза обладает относительно слабым гипогликемизирующим эффектом, снижая уровень HbA_{1c} при монотерапии не более чем на 0,5–1 % (т. е. имеет активность в 1,5–2 раза ниже метформина или ПСМ), а уровень глюкозы в плазме крови после еды в среднем на 2,7 ммоль/л.

Одним из недостатков ИАГ является их высокая стоимость. Другой причиной, ограничивающей применение акарбозы в клинической практике, является высокая частота побочных эффектов, наблюдаемых почти у 60 % больных, принимающих данный препарат: метеоризм, усиление перистальтики и диарея, обусловленные брожением невсосавшихся углеводов в ЖКТ.

Больному необходимо объяснить, что диспептические проявления на фоне лечения акарбозой находятся в прямой зависимости от количества легковсасываемых углеводов (глюкозы, сахарозы, фруктозы, мальтозы и др.) в употребляемой пище и резко усиливаются при нарушении предписанной диеты. В некоторой степени избежать возникновения перечисленных выше побочных явлений позволяет постепенная адаптация пациента к ИАГ.

Акарбоза выпускается в таблетках по 50 и 100 мг. Суточные дозы препарата варьируют от 150 до 600 мг. Прием осуществляется 3 раза в день непосредственно перед приемом пищи. Начальная доза акарбозы составляет 50 мг однократно перед сном. В случае хорошей переносимости препарата и отсутствия побочных проявлений, таких как метеоризм, диарея, аллергические реакции, дозу препарата постепенно (по 50 мг в неделю) увеличивают до 300–600 мг/сут.

В качестве монотерапии акарбоза может назначаться больным СД2 с сопутствующим ожирением и умеренно выраженной гипергликемией. Кроме того, акарбоза используется в качестве дополнения к терапии ПСМ/метформинном или препаратами инсулина для улучшения показателей посталиментарной гликемии.

Противопоказаниями для назначения акарбозы являются: острые и хронические заболевания кишечника; грыжи ЖКТ различной локализации; нарушения пассажа кишечного содержимого при спаечной болезни и стриктурах кишечника.

В последние годы синтезированы новые препараты из группы ИАГ: миглитол и воглибоза, которые обладают более выраженной (в сотни раз) ингибирующей активностью и селективностью к ди- и олигосахаридам, а также лучше переносятся. Вместе с тем клинический опыт их применения еще недостаточен. Безусловно, вопрос о целесообразности использования ИАГ (в том числе и акарбозы) различных категорий пациентов с СД2 требует исследования эффективности затрат с учетом особенностей российского фармацевтического рынка.

К новым направлениям лечения СД2 является применение новых классов ПСП, относящихся к прандиальным регуляторам глюкозы. Наиболее изученным прандиальным регулятором гликемии является *репаглинид* (новоном), который относится к производным бензойной кислоты. Так же, как и ПСМ, репаглинид стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, оказывая влияние на АТФ-зависимые К-каналы β -клеток, увеличивает секрецию инсулина в ответ на прием пищи и характеризуется очень короткой продолжительностью действия.

Реваглинид быстро всасывается и быстро выводится из организма. При пероральном приеме действие репаглинида начинается сразу, достигает максимума приблизительно через 30–50 мин, а период полураспада составляет 48 мин. Благодаря быстрому всасыванию репаглинида в кишечнике и раннему наступлению пика действия препарат можно использовать для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи, что способствует нормализации постпрандиального уровня сахара крови.

Благодаря короткому периоду полураспада препарат быстро выводится из организма, снижая риск возникновения гипогликемических состояний. Репаглинид и продукты его метаболизма выводятся преимущественно через ЖКТ (94 %), в связи с чем его применение возможно у лиц с патологией почек.

В нескольких исследованиях показано, что репаглинид по эффективности у больных СД2 сравним с глибенкламидом. При этом если глибенкламид оказывает более сильное воздействие на уровень глюкозы натощак, то репаглинид существенно уменьшает постпрандиальную гипергликемию. Снижение концентрации глюкозы натощак при использовании репаглинида составляет около 2,8 ммоль/л, а снижение HbA_{1c} при монотерапии — около 1,7 %. Влияние репаглинида на постпрандиальную гипергликемию позволяет предположить, что его использование может снизить риск осложнений диабета, связанных с данным показателем. Кроме того, применение репаглинида приводит к меньшему (хотя и достигающему 3,3 %) увеличению массы тела по сравнению с глибенкламидом.

Препрандиальное дозирование репаглинида снижает частоту тяжелых гипогликемий у пациентов с СД2 при равном или лучшем контроле в сравнении с ПСМ (частота тяжелых гипогликемий составляет 0,57 и 1,01 % соответственно).

Несомненным достоинством репаглинида является возможность соблюдения более гибкого графика приема пищи, что улучшает качество жизни пациентов с диабетом и особенно важно для лиц, ведущих активный образ жизни. В то же время достаточно высокая стоимость препарата не позволяет рассматривать его в качестве терапии первой линии у большинства больных СД2. Это справедливо не только для России, но и для стран со значительно большими затратами на здравоохранение (США, страны Европы).

Репаглинид (новонорм) выпускается в таблетках по 0,5; 1 и 2 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг за 30 мин перед каждым основным приемом пищи. Частота приема препарата в сутки в зависимости от режима питания варьирует от 2 до 4 раз в день. Если больные переводятся с терапии другим ПСП, то рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг перед каждым основным приемом пищи. Доза может удваиваться (максимально до 4 мг) до достижения удовлетворительного контроля уровня глюкозы. Коррекцию дозы следует проводить не чаще 1 раза в неделю. Максимальная однократная доза составляет 4 мг перед каждым основным приемом пищи. Общая максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

Учитывая высокую стоимость репаглинида, данный препарат целесообразно назначать тем пациентам с СД2, которые в силу разных причин не могут соблюдать четкий режим приема пищи, а также больным СД с нарушением функции почек. Репаглинид также показан в комбинации с метформином тем больным, у которых не достигнут контроль диабета при монотерапии метформином.

Противопоказания к назначению репаглинида соответствуют таковым для ПСМ. К побочным эффектам репаглинида относятся легкая гипогликемия, транзиторные нарушения зрения, диарея или рвота. Отмечались отдельные случаи незначительного и транзиторного повышения уровня ферментов печени. Частота и тяжесть побочных эффектов не отличаются от таковых при использовании ПСМ.

Натеглинид (старликс) является еще одним представителем прандиальных регуляторов гликемии. Он представляет собой производное аминокислоты D-фенилаланина. Механизм действия и все основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства схожи с репаглинидом. Можно отметить, что натеглинид практически не требует подбора дозы. Натеглинид выпускается в таблетках по 120 мг, стандартная доза препарата составляет 120 мг перед каждым основным приемом пищи.

К новым препаратам, снижающим инсулинорезистентность, относятся т и а - з о л и д и н д и о н ы (пиоглитазон, розиглитазон), которые получили распространение в клинической практике лишь в последние годы. Эти препараты не стимулируют секрецию инсулина, но снижают периферическую инсулинорезистентность. Соединения данного класса выступают в роли агонистов ядерных PPAR- γ -рецепторов (*peroxisome proliferator-activated receptor*). PPAR- γ -рецепторы обнаружены в печени, жировой и мышечной тканях. Активация этих рецепторов модулирует транскрипцию некоторых генов, связанных с передачей инсулинового сигнала на клетки и участвующих в контроле углеводного и липидного метаболизма. Помимо снижения уровня гликемии, улучшение чувствительности тканей к инсулину благоприятно влияет на липидный профиль (повышается уровень липопротеидов высокой плотности, снижается содержание триглицери-

дов). Учитывая, что эти препараты стимулируют транскрипцию генов, для получения максимального эффекта требуется до 2–3 мес.

Клинические исследования препаратов группы тиазолидиндионов подтвердили снижение уровня HbA_{1c} при монотерапии примерно на 0,5–2 %. Препараты данного класса могут применяться в сочетании с ПСМ, инсулином или метформином. Сочетание с метформином обосновано тем, что действие бигуанидов направлено в большей степени на подавление глюконеогенеза, а действие тиазолидиндионов — на повышение периферической утилизации глюкозы. Гипогликемии они практически не вызывают, но, как и бигуаниды, способны повышать частоту гипогликемий в сочетании с ПСМ.

В настоящее время в России зарегистрированы оба препарата из группы тиазолидиндионов — *пиоглитазон* и *розиглитазон*. У данных препаратов, которые относятся ко второму поколению тиазолидиндионов, не было обнаружено гепатотоксического действия (применение препарата первого поколения — троглитазона из-за этого было запрещено).

Пиоглитазон выпускается в таблетках по 15, 30 и 45 мг и назначается один раз в сутки вне зависимости от приемов пищи. Суточная доза варьирует от 15 до 45 мг. На фоне лечения пиоглитазоном необходимо следить за функцией печени и своевременно прекращать прием препарата при повышении уровня гепатоселективных ферментов в 2 раза и больше. Побочными эффектами могут быть появление отеков, а также прибавка веса. Пиоглитазон инактивируется в печени, выделяется преимущественно с желчью.

В настоящее время ведется активный поиск и разработка новых агонистов рецепторов PPAR- γ , в том числе неглитазонового ряда. Многие такие препараты проходят стадию клинических испытаний.

Традиционно лечение СД2 начинают с монотерапии метформином или ПСМ и только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин. Такая тактика приводит к тому, что достаточно большая часть больных СД2 постоянно находится в состоянии неудовлетворительной компенсации.

В исследовании UKPDS также была отмечена ограниченная возможность монотерапии сахарного диабета с целью длительного поддержания хорошего гликемического контроля. Так, через 3 года после установления диагноза только 50 % больных были в состоянии достичь рекомендуемого уровня HbA_{1c} при использовании монотерапии ПСП, а к 9-му году эта цифра составила менее 25 %. Полученные результаты послужили основанием для рекомендаций более активной и ранней терапии СД2 сахароснижающими препаратами с одновременным воздействием на основные звенья патогенеза этого заболевания.

Применение двух препаратов разных классов в средних дозах также оправдано тем, что такая терапия создает меньший риск тяжелых побочных эффектов, чем высокие дозы одного препарата. Вместе с тем комбинированная терапия может приводить к снижению комплаентности (дисциплинированности) больных в отношении лечения. В связи с этим стали производиться и применяться в клинической практике уже готовые комбинации сахароснижающих препаратов, содержащих производные сульфанилмочевины и метформина, а в последнее время также и комбинации метформина с другими группами препаратов.

В ближайшей перспективе можно ожидать появления в клинической практике принципиально новой группы препаратов для лечения СД2, действие кото-

рых связано с инсулинотропным глюкагоноподобным интестинальным пептидом. Это либо генно-инженерные аналоги этого пептида, обладающие длительным периодом полужизни в организме человека, либо препараты, тормозящие разрушение эндогенного глюкагоноподобного пептида. Ряд из них проходит различные фазы клинических испытаний, а эксенатид и ситаглиптин уже зарегистрированы в России.

Число больных СД2, требующих лечения инсулином, неуклонно растет. К сожалению, существует множество причин, из-за которых инсулинотерапия при СД2 начинается слишком поздно, рассматриваясь как последняя возможность в лечении, что приводит к более быстрому прогрессированию поздних сосудистых осложнений диабета. На самом деле, с учетом гетерогенности патогенеза СД2, очевидно, что в ряде случаев инсулин должен назначаться очень рано, если не вообще с самого начала заболевания (Genuth J., 1990). Современные представления о механизмах развития диабетических осложнений позволяют считать, что применение инсулина у больных СД2 должно начинаться без промедления, если другие методы лечения не позволяют поддерживать уровень HbA_{1c} менее 7,5 %.

Инсулинотерапия больных СД2 в определенной степени способствует восстановлению основных патогенетических дефектов углеводного обмена: недостаточности секреции инсулина, избыточной продукции глюкозы печенью и уменьшению утилизации глюкозы периферическими тканями.

Целями инсулинотерапии при СД2 являются: 1) предупреждение кетоацидоза и гипергликемических ком; 2) устранение таких симптомов, как частое мочеиспускание, жажда, сухость во рту, приводящее к улучшению самочувствия и качества жизни пациентов; 3) восстановление массы тела (после ее потери) с улучшением способности к физическим упражнениям и выполнению работы; 4) снижение частоты и выраженности инфекционных процессов; 5) профилактика микро- и макрососудистых осложнений.

У больных СД2 выделяют краткосрочную и долгосрочную (постоянную) инсулинотерапию, при которых инсулин может назначаться в качестве монотерапии (с отменой ПСП) или в качестве дополнения к проводимой терапии сахароснижающими препаратами (комбинированная инсулинотерапия).

Показаниями к долгосрочной инсулинотерапии являются:

- первичная или вторичная резистентность к ПСМ;
- признаки абсолютной инсулиновой недостаточности (кетоацидоз, похудание);
- тяжелые формы нейропатии, нефропатии, ретинопатии.

Показаниями к краткосрочной инсулинотерапии являются:

- тяжелые инфекции (острая пневмония, сепсис и др.) и соматические заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда);
- признаки декомпенсации диабета у лиц с сохраненной секрецией инсулина;
- гиперосмолярная и лактацидотическая комы;
- обширные хирургические вмешательства;
- кортикостероидная терапия;
- беременность и лактация.

Режим инсулинотерапии зависит от целого ряда факторов, среди которых наиболее важными являются: длительность планируемой терапии и показания для ее назначения, тяжесть нарушений углеводного обмена, приверженность больного к той или иной схеме назначения инсулина и др.

При проведении долговременной монотерапии препаратами инсулина, в основном, используются две схемы лечения: 1) введение инсулинов продленного действия перед завтраком и перед ужином; 2) введение смесей инсулина короткого и продленного действия перед завтраком и перед ужином; 3) введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи, а инсулина продленного действия перед сном (или перед завтраком и перед сном).

При проведении краткосрочной инсулинотерапии обычно используются две схемы лечения: 1) введение инсулина короткого действия 4–6 раз в сутки (перед основными приемами пищи, перед сном, а также при необходимости рано утром); 2) введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи в сочетании с инъекцией инсулина продленного действия перед сном.

При комбинированной терапии чаще всего инсулин используют в качестве дополнения к ПСМ. В начале лечения инсулин продленного действия назначается 1 раз в день в дозе 0,1 ЕД/кг массы тела. Под контролем уровня гликемии доза инсулина постепенно увеличивается на 2–4 ЕД каждые 3 дня до нормализации уровня гликемии натощак. Если доза инсулина перед сном превышает 20 ЕД, то ее «разбивают» на две инъекции из расчета: $\frac{2}{3}$ суточной дозы вводится перед завтраком и $\frac{1}{3}$ — перед сном. Если доза вводимого инсулина превышает 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела, то целесообразно отменить ПСМ и перейти на монотерапию инсулином по одной из описанных выше схем. Кроме того, инсулин можно назначать совместно с акарбозой, производными тиазолидиндионов и прандиальными регуляторами глюкозы крови.

Конкретные дозы инсулина у больных СД2 очень индивидуальны, так как на потребность в экзогенном инсулине влияет как остаточная продукция собственного инсулина, так и степень инсулинорезистентности периферических тканей, в связи с чем у различных пациентов с СД2 суточная доза инсулина варьирует от 10–15 (менее 0,2 ЕД/кг) до 100–120 (более 1–1,5 ЕД/кг) единиц. В последнем случае больным показано дополнительное назначение метформина, что позволит не только снизить дозу вводимого инсулина на 20–30 %, но и предупредить увеличение массы тела. Следует помнить, что для достижения эффективного лечения перевод больного на инсулинотерапию требует дополнительного обучения по специальной программе.

В последние годы при лечении СД2 стали использоваться короткодействующие аналоги инсулина — *инсулин лизпро* и *инсулин аспарт*, в том числе в виде фиксированных смесей. Такие аналоги начинают действовать быстрее, раньше достигают своего пика, что позволяет значительно улучшить постпрандиальную гликемию. Аналоги инсулина продленного действия, не имеющие пиков, — *гларгин* и *детемир* также могут обладать дополнительными преимуществами при лечении больных СД2.

К наиболее частым ошибкам при проведении сахароснижающей терапии у больных СД2 относятся:

- Недооценка значения диетотерапии и физических упражнений в коррекции углеводного обмена у больных, что приводит к назначению более высоких доз ПСП и их комбинаций.
- Неоправданно широкое использование ПСМ у больных с избыточной массой тела.

- Применение комбинаций ПСМ одной группы (например глибенкламида и гликлазида).
- Недостаточно широкое использование рациональных комбинаций ПСП с различным механизмом действия.
- Оценка эффективности лечения по уровню гликемии натощак без учета показателей глюкозы крови после еды.
- Поздний перевод больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на инсулинотерапию.

1.3.9. Течение, прогноз и профилактика

Течение сахарного диабета 1-го типа имеет ряд особенностей. После клинического проявления заболевания, начала инсулинотерапии и достижения компенсации у больных часто наступает период уменьшения потребности в инсулине, а в некоторых случаях инсулинотерапию приходится на время отменить, поскольку даже малые дозы препаратов инсулина вызывают гипогликемические состояния. Этот феномен называют спонтанной ремиссией диабета 1-го типа, или «медовым месяцем диабетика». Возникновение спонтанной ремиссии связывают с улучшением функции той части β -клеток, которая не подверглась деструкции к началу V стадии заболевания, происходящей на фоне лечения инсулином и достижения компенсации углеводного обмена. Спонтанная ремиссия продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев и сменяется прогрессирующим абсолютной инсулиновой недостаточности. Прекращение «медового месяца» часто происходит под влиянием интеркуррентной инфекции (простудного заболевания, ангины и т. д.) или какого-либо стрессорного воздействия, а иногда без видимой причины. Во время ремиссии необходим тщательный контроль гликемии и кетонурии, поскольку неоправданная задержка в увеличении дозы инсулина или возобновлении инсулинотерапии может привести к развитию кетоацидоза. Больному следует разъяснить, что речь не идет о выздоровлении от диабета, напротив, состояние спонтанной ремиссии в определенном смысле является весьма опасным этапом течения болезни, так как момент прогрессирования инсулиновой недостаточности непрогнозируем по времени.

В дальнейшем примерно у 10 % больных наблюдается лабильное течение сахарного диабета 1-го типа (Баранов В. Г., Оркодашвили Л. Ш., 1977). У таких пациентов достигнутая компенсация нарушений обмена является нестойкой. Течение диабета характеризуется большими колебаниями уровня глюкозы в крови и быстрыми переходами от нормо- и гипогликемии к гипергликемии с развитием кетоза. Лабильный диабет чаще наблюдается у длительно болеющих лиц. Такому течению способствует наличие у больного депрессии, невроза, очагов хронической инфекции. Таким пациентам показан особо частый самоконтроль гликемии, кетонурии, а также индивидуализированные режимы инсулинотерапии с многократными инъекциями.

Описывавшаяся ранее инсулинорезистентность у лиц с СД1, когда суточная потребность в инсулине достигала 200 ЕД и более (Баранов В. Г., Оркодашвили Л. Ш., 1977), после перехода больных на современные высокоочищенные препараты человеческого инсулина практически не наблюдается. Инсулинорезистентность у пациентов с СД1 нередко наблюдалась в эпоху, когда в основном применялись бычьи инсулины низкой степени очистки, и была, скорее всего, обу-

словлена выработкой большого количества антител к экзогенному инсулину. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что у подобных больных удавалось значительно снизить суточную дозу инсулина после курса плазмафереза.

Течение СД1 ухудшает хроническая передозировка инсулина, приводящая к скрытым ночным гипогликемиям, а также к переяданию. В таких случаях у больных развивается так называемый синдром Сомоджи, характеризующийся прибавкой массы тела, отеками, ночными бессимптомными или малосимптомными гипогликемиями и следующими за ними утренними гипергликемиями. От синдрома Сомоджи необходимо отличать феномен утренней зари, когда утренние гипергликемии вызываются не ночными гипогликемиями, а индивидуальными особенностями ночной и утренней секреции контринсулярных гормонов. Неодинаковыми являются и лечебные мероприятия: при синдроме Сомоджи необходимо оптимизировать инсулинотерапию, что приводит к уменьшению суточной дозы, а при феномене утренней зари требуется дополнительное введение небольшой дозы инсулина короткого или ультракороткого действия в ранние утренние часы в целях нормализации натощаковой гликемии.

Течение сахарного диабета 2-го типа характеризуется постепенной эволюцией от гиперинсулинемии к абсолютной инсулиновой недостаточности. Считается, что функциональная способность β -клеток в отношении секреции инсулина у лиц с СД2 ежегодно снижается на 5 %. Этот показатель может варьировать у разных больных, у некоторых пациентов абсолютная инсулиновая недостаточность развивается более быстрыми темпами. На течение СД2 негативное влияние оказывает избыточная масса тела, способствующая инсулинорезистентности. Напротив, снижение массы тела приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена и замедляет прогрессирование болезни.

Прогноз заболевания сахарным диабетом определяется развитием осложнений заболевания. Поскольку острые осложнения диабета (диабетические комы) в настоящее время являются большой редкостью, прогноз для жизни и трудоспособности пациентов зависит от хронических осложнений. Крупнейшие исследования последних двух десятилетий, основанные на принципах доказательной медицины, позволили разработать эффективные меры вторичной профилактики, которые значительно улучшают прогноз при СД. Так, если еще 30–40 лет назад большинство пациентов с СД1, заболевших в детстве, не доживало до 40 лет, то в настоящее время такие люди могут прожить большую и полноценную жизнь в том случае, если принимают для себя комплекс современных методов управления диабетом и относятся к своему заболеванию как к ситуации, требующей особого образа жизни.

Основными причинами смерти у больных обоими типами диабета являются сердечно-сосудистые заболевания: инфаркт миокарда, инсульт и хроническая сердечная недостаточность. При СД2 они определяют более 60 % летальных исходов, при СД1 — меньшую долю, поскольку у этой категории пациентов значителен вклад в инвалидизацию и смертность хронической почечной недостаточности как результата прогрессирования диабетической нефропатии.

Течение сахарного диабета и важнейшие прогностические факторы легли в основу классификации заболевания по степеням тяжести (Балаболкин М. И., 2000). К диабету легкой степени относят те случаи СД2, когда для компенсации углеводного и липидного обмена достаточно соблюдение диеты и физических нагрузок. Если требуется применение сахароснижающих пероральных препара-

тов (при СД2) или инсулина (при обоих типах диабета), то сахарный диабет оценивается как средней степени тяжести. Если у больных, получающих лекарственную сахароснижающую терапию, имеются клинически выраженные хронические осложнения сахарного диабета, то устанавливается тяжелая степень заболевания. Эта классификация, естественно, не является этиопатогенетической и ни в коей мере не подменяет международную. Оценка степени тяжести диабета необходима в практической работе врача при решении вопросов, связанных с экспертизой трудоспособности.

Первичная *профилактика* сахарного диабета 1-го типа включает в себя предупреждение внутриутробной вирусной инфекции, особенно краснухи: предупреждение вирусных инфекций у детей и подростков; исключение из рациона грудных детей смесей, изготовленных на основе коровьего молока, а также недопущение использования в рационе детей продуктов, содержащих нитрозоамины в качестве консервантов и красителей (Смирнова О. М. [и др.], 2003). Определенные надежды возлагались на никотинамид как средство, способное затормозить развитие аутоиммунного поражения β -клеток, чему способствовали результаты экспериментальных исследований и небольших пилотных исследований, проведенных на детях с высоким титром антител к островковым клеткам. Однако масштабное клиническое изучение вопроса показало неэффективность никотинамида, и соответствующая международная программа была закрыта. Совсем недавно проводился ряд исследований по изучению малых доз инсулина, который, как полагали, может индуцировать иммунологическую толерантность и остановить (или приостановить) стадию активных иммунных процессов в развитии СД1. Результаты этих работ оказались также неудовлетворительными.

Первичная профилактика сахарного диабета 2-го типа направлена на борьбу с модифицируемыми факторами риска заболевания, в первую очередь, с переизбытком, тучностью и гиподинамией. Особую роль играет профилактическая работа с людьми с установленной нарушенной толерантностью к глюкозе, поскольку у них риск заболеть СД2 в ближайшие годы особенно велик. Основными мероприятиями являются диета, снижение веса и повышение физической активности. По данным И. А. Карповой (2001), диетические мероприятия и физическая нагрузка (ходьба в среднем темпе 40–60 мин три раза в неделю) позволили снизить переход нарушенной толерантности к глюкозе в СД2 у жителей Санкт-Петербурга в 6,5 раз. Изучается возможность замедлять переход нарушенной толерантности к глюкозе в сахарный диабет с помощью метформина и некоторых других сахароснижающих препаратов, однако эти исследования еще не завершены.

Профилактика хронических осложнений сахарного диабета сводится к строгому контролю углеводного обмена, а в отношении макроангиопатий также к лечению гиперлипидемий и артериальной гипертензии.

1.3.10. Острые осложнения

Острые осложнения сахарного диабета (СД) представлены диабетическим кетоацидозом (ДКА), гиперосмолярным некетоацидотическим состоянием (ГОНС), молочнокислым ацидозом и гипогликемиями различной степени тяжести. Глубокие метаболические расстройства, лежащие в основе данных осложнений, нередко являются причиной развития коматозных состояний. Кома у больных СД сопровождается значительным увеличением летальности, а нерационально

проводимая интенсивная терапия способствует более ранней инвалидизации пациентов вследствие возникновения у них стойких психоневрологических и других нарушений.

Актуальность вопросов диагностики, дифференциальной диагностики и лечения неотложных состояний при СД требует их тщательного рассмотрения в соответствии с рекомендациями, принятыми в международной практике и включенными в методические указания в рамках федеральной программы «Сахарный диабет».

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — это остро возникшая декомпенсация обмена веществ при СД, которая сопровождается резким повышением уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, появлением кетоновых тел в моче, развитием метаболического ацидоза, выраженной дегидратацией организма с различной степенью нарушения сознания вплоть до комы или без нее.

Частота развития ДКА в общей популяции в европейских странах составляет 4,6 случаев на 1000 больных СД в год. В России этот показатель выше и составляет по различным данным от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год. Смертность от кетоацидотической комы, по отечественным данным, составляет в среднем 5–15 %, при этом в неспециализированных учреждениях она выше. У пациентов старше 65 лет смертность все еще остается на уровне 20 %. Летальный исход в 10 % случаев связан с развитием инфаркта миокарда и в 33 % — инсульта.

Другими причинами смерти являются шок на фоне дегидратации, тяжелые аспирационные пневмонии, непроходимость верхних дыхательных путей и асфиксия вследствие аспирации, шоковое легкое, тромбоэмболия легочной артерии, отек мозга. Необходимо помнить, что от ДКА погибают более 16 % больных СД1.

С практической целью необходимо различать понятия «кетоз» и «кетоацидоз». В первом случае речь идет о гиперкетонемии без метаболического ацидоза, при этом лечение больного может осуществляться в условиях специализированного отделения лечебного учреждения. Развитие диабетического кетоацидотического состояния является показанием для экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Этиология. Причинами ДКА являются абсолютная (при СД1) или выраженная относительная инсулиновая недостаточность (при СД2). Следует отметить, что ДКА — характерное осложнение СД1, в то время как для СД2 в условиях относительного недостатка инсулина на фоне инсулинорезистентности при сохранении даже минимальной секреции инсулина кетоацидоз для декомпенсации углеводного обмена не является характерным и развивается значительно реже (Дедов И. И. [и др.], 2000).

К провоцирующим ДКА факторам относятся:

- нарушения режима лечения (пропуск инъекций инсулина или их самовольная отмена пациентами, в том числе и с суицидальными целями, ошибки в назначении или введении дозы инсулина, введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина, неправильная техника введения инсулина, неисправности в системах введения инсулина — шприц-ручках);
- недостаточный контроль (и самоконтроль) уровня глюкозы в крови;

- интеркуррентные заболевания (инфекционные заболевания, острые воспалительные процессы, обострения хронических заболеваний);
- хирургические вмешательства и травмы;
- беременность;
- несвоевременная диагностика СД1;
- неадекватная терапия СД2 при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности (неназначение инсулинотерапии);
- длительная терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, тиазидовыми диуретиками, половыми гормонами и др.).

Патогенез. Абсолютная и выраженная относительная инсулиновая недостаточность приводят к снижению утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями и развитию гипергликемии. В условиях энергетического дефицита повышается активность всех контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов, АКТГ, СТГ) с последующим усилением продукции глюкозы печенью.

Дефицит инсулина и повышение активности контринсулярных гормонов стимулируют процессы распада белков и липолиз, а образующиеся при этом аминокислоты и свободные жирные кислоты (СЖК) служат субстратами глюконеогенеза в печени и усугубляют гипергликемию. Значительное повышение концентрации СЖК приводит к накоплению продуктов их распада — кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот), которые диссоциируют с образованием ионов водорода и являются причиной развития метаболического ацидоза.

Быстрое нарастание концентрации кетоновых тел при ДКА обусловлено не только их усиленной продукцией, но и снижением их периферической утилизации и экскреции с мочой в связи с дегидратацией и олигурией. Таким образом, в складывающейся ситуации образование ионов водорода превышает буферную способность тканей и жидкостей организма (Балаболкин М. И. [и др.], 2002).

Метаболический ацидоз вызывает компенсаторную респираторную реакцию с развитием гипервентиляции, описанной в клинической картине как дыхание Куссмауля. При этом выдыхаемый воздух в типичных случаях имеет фруктовый запах, а затем более резкий запах ацетона. Необходимо помнить, что компенсаторная гипервентиляция может встречаться при лактатацидозе, уремии, интоксикации салицилатами, этанолом, метанолом.

Значительный избыток глюкозы в крови вызывает осмотический диурез и дегидратацию, потеря жидкости может достигать до 5–12 л. При этом могут иметь место гиповолемическая недостаточность кровообращения и гипоксия центральной нервной системы (ЦНС) и периферических тканей. Дополнительная потеря жидкости происходит через легкие при гипервентиляции.

Компенсаторное увеличение секреции катехоламинов и альдостерона ведет к задержке натрия и выведению калия с мочой, однако гипернатриемия при ДКА развивается редко, поскольку натрий выводится из организма в виде солей кето-кислот.

Гипокалиемия — важный компонент метаболических нарушений. Помимо потери калия с мочой она обусловлена ацидозом, при котором внутри клеток происходит обмен ионов калия на ионы водорода. Однако в случае снижения почечной перфузии выведение калия с мочой недостаточно и может иметь место нормо- или гиперкалиемия. Следует отметить, что даже при достаточной почеч-

ной перфузии исходный уровень калия также может быть повышен вследствие усиленного выхода калия из клеток в условиях дефицита инсулина.

Потеря жидкости способствует гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции с накоплением кислых продуктов, таких как лактат. Необходимо помнить, что при наличии ангиопатий это может привести к периферической гипоперфузии и некрозам. Нарушения в системе свертывания крови обуславливают нередкое возникновение ДВС-синдрома, инфаркта миокарда, инфаркта паренхиматозных органов, инсульта, периферических тромбозов и т. д.

Значительное повышение гликемии, осмотический диурез и внутриклеточная дегидратация ведут к увеличению осмолярности плазмы, которая часто превышает нормальные значения, но обычно не достигает уровня, характерного для гиперосмолярного некетоацидотического состояния.

Отсутствие своевременной адекватной терапии ДКА вызывают дегидратацию и недостаточное энергетическое обеспечение клеток головного мозга, которые совместно с ацидозом и гипоперфузией на фоне гипервентиляции приводят в конечном итоге к развитию коматозного состояния. Ряд авторов считают, что в развитии комы также принимают участие выраженная в большей или меньшей степени гиперосмолярность, а в ряде случаев — повышение содержания азотистых шлаков и аминокислот.

Таким образом, тяжесть состояния при ДКА обусловлена резкой дегидратацией организма, декомпенсированным метаболическим ацидозом, выраженным дефицитом электролитов, гипоксией и нередко сопутствующим интеркуррентным заболеванием.

Клиника. Как правило, ДКА развивается в течение нескольких дней, реже — в более сжатые сроки (при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний). Ранними клиническими симптомами являются типичные признаки декомпенсации СД: нарастающие сухость слизистых и кожных покровов, жажда, полиурия, в последующем сменяющаяся олигурией и анурией, слабость, головная боль, сонливость, снижение аппетита, потеря массы тела, появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. При дальнейшем усугублении метаболических нарушений описанные выше клинические признаки дополняются неспецифическими симптомами интоксикации и ацидоза — тошнотой, рвотой, гипервентиляцией (респираторная компенсация, шумное и глубокое дыхание Куссмауля).

Более чем у половины больных ДКА наблюдается так называемый «абдоминальный синдром» ДКА с клинической картиной «острого живота». Боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, в ряде случаев — симптомы раздражения брюшины, уменьшение кишечной перистальтики, рвота, нередко типа «кофейной гущи» и лейкоцитоз являются причиной диагностических ошибок и недопустимых в данном состоянии хирургических вмешательств, часто заканчивающихся летально. Причинами абдоминальной симптоматики являются мелкоочаговые кровоизлияния в брюшине, ее дегидратация, значительные электролитные нарушения, парез кишечника и раздражающее действие кетоновых тел на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. При этом кровообращение в сосудах кишечника замедлено.

Рвота, часто сопровождающая ДКА, усиливает потерю жидкости и электролитный дисбаланс. Выраженная дегидратация организма и гиповолемия практически всегда сопровождаются олигурией, а нередко и анурией. Снижение почечной перфузии способствует дальнейшему росту азотемии, обусловленной повы-

шенным распадом белков, уменьшению связывания и выделения ионов водорода, снижению синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет кетоацидоз и нарушения водно-электролитного обмена.

Степень проявления и преобладание тех или иных клинических проявлений, а также скорость их развития зависят от предшествующих особенностей СД, возраста больных, сопутствующих заболеваний, характера причин, непосредственно вызвавших развитие ДКА. Определенное практическое значение имеет выделение рядом авторов нескольких форм течения ДКА: желудочно-кишечной (абдоминальной), сердечно-сосудистой (коллаптоидной), почечной, псевдомозговой (энцефалопатической) и дегидратационной.

Преобладание только одной формы встречается редко. Как правило, начавшись с одного синдрома (чаще с желудочно-кишечного), ДКА проявляется в дальнейшем другим (дегидратационным и/или коллаптоидным).

М. И. Балаболкин (2000) с клинической точки зрения считает целесообразным выделять три последовательно сменяющиеся друг друга (при отсутствии лечения) стадии диабетического кетоацидоза:

- стадия умеренного кетоацидоза;
- стадия декомпенсированного кетоацидоза или прекомы;
- стадия комы;

Умеренный кетоацидоз при наличии большинства вышеописанных клинических проявлений, как правило, не сопровождается значительным угнетением сознания. Больной правильно ориентирован во времени и пространстве, однако на вопросы может отвечать с опозданием, односложно, монотонно, невнятно.

При декомпенсированном кетоацидозе или диабетической прекоме развивается сопорозное состояние — состояние поведенческой ареактивности, из которого пациент может быть выведен лишь повторными сильными стимулами. После прекращения действия последних вновь наступает состояние ареактивности.

Собственно кома является конечной стадией угнетения ЦНС. В этом состоянии больного невозможно разбудить, а все реакции, характеризующие психическую деятельность, отсутствуют. Признаки любых сознательных реакций на внешние и внутренние стимулы не определяются.

Нередко врачи по наличию или отсутствию различных двигательных реакций пытаются судить о степени глубины комы. При этом оценка носит субъективный характер и никак не отражается на характере проводимой терапии. Структуры мозга, регулирующие сознание, имеют конкретную анатомическую локализацию, отличающуюся от структур, регулирующих двигательные функции, а заболевания, приводящие к развитию коматозных состояний, могут значительно различаться между собой по степени выраженности двигательных нарушений. Учитывая изложенное, представляется целесообразным четко дифференцировать между собой лишь сопор и кому, а не различные степени комы.

При объективном осмотре больного отмечаются выраженные признаки обезвоживания организма. Тургор тканей резко снижается, глазные яблоки становятся мягкими, а кожные покровы и видимые слизистые — сухими. Язык часто обложен густым коричневым налетом. Мышечный тонус, сухожильные рефлексы, температура тела и артериальное давление часто снижены. Определяется частый пульс слабого наполнения и напряжения. Несмотря на выраженный электролитный дисбаланс нарушения ритма обычно не отмечаются. Печень, как

правило, выступает из-под края реберной дуги и болезненна при пальпации. Дыхание Куссмауля сопровождается резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе. Наличие лихорадки чаще всего является признаком имеющейся инфекции, которая может быть причиной декомпенсации СД.

Лабораторная диагностика. На госпитальном этапе или в приемном отделении определяют:

- содержание глюкозы в крови;
- наличие кетоновых тел в моче.

В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии осуществляют лабораторный контроль следующих показателей:

- экспресс-анализ глюкозы крови — 1 раз в час до снижения гликемии ниже 14 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч;
- анализ мочи на ацетон (при возможности — содержание кетоновых тел в сыворотке) 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем 1 раз в сутки;
- общий анализ крови и мочи исходно, затем 1 раз в 2–3 дня;
- натрий, калий в плазме крови 2 раза в сутки; учитывая тот факт, что начало интенсивной инсулинотерапии может привести к резкому снижению внеклеточного калия за счет его быстрого поступления в клетки в первые несколько часов после поступления больного в стационар, уровень калия в крови определяется каждые 1–2 ч;
- креатинин сыворотки крови — исходно, затем 1 раз в 3 дня;
- газоанализ и рН капиллярной крови 1–2 раза в сутки до нормализации КЩС;

• почасовой контроль диуреза через постоянный мочевой катетер до устранения дегидратации или до восстановления сознания и произвольного мочеиспускания.

При ДКА биохимическое исследование крови позволяет выявить гипогликемию, гиперкетонемию, повышение азота мочевины (непостоянно), повышение креатинина (непостоянно). Уровень натрия чаще нормальный, реже снижен или повышен. Уровень калия чаще нормальный, реже снижен; у больных с почечной недостаточностью может быть повышен.

При исследовании общего анализа мочи выявляются глюкозурия, кетонурия, возможна протеинурия (непостоянная); при исследовании КЩС (газоанализ и рН капиллярной крови) — декомпенсированный метаболический ацидоз.

Наличие лейкоцитоза в периферической крови требует исключения инфекционного процесса.

Клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики кетоацидотической комы с другими вариантами ком при СД представлены в табл. 1.7 и табл. 1.20.

Лечение. Диабетический кетоацидоз — состояние, требующее немедленной медицинской помощи. Несвоевременная госпитализация и поздно начатое лечение значительно снижают его эффективность и predisполагают к развитию различных осложнений. Одни и те же лечебные мероприятия могут быть показаны в одной стадии диабетической комы и противопоказаны в другой. Это обстоятельство требует постоянного наблюдения за больным с повторными систематическими исследованиями крови, мочи и постоянным контролем ЭКГ.

Уже на догоспитальном этапе или в приемном отделении необходимо ввести внутримышечно 20 ЕД инсулина короткого действия и наладить внутривенную капельную инфузию 0,9 % раствора NaCl со скоростью 1 л/ч.

Таблица 1.20

**Клинические критерии дифференциальной диагностики
различных вариантов комы при сахарном диабете**

Показатель	Кома			
	Кетоацидотическая	Гиперосмолярная	Лактацидотическая	Гипогликемическая
Возраст	Любой, чаще молодой	Чаще пожилой	Пожилой	Любой
Развитие комы	Постепенное (3—4 дня), возможно 10—12 ч	Постепенное (10—12 дней)	Чаще быстрое	Быстрое
Анамнез	Впервые выявленный СД, лабильное течение СД1	Впервые выявленный СД, СД2	СД2 в сочетании с заболеваниями, сопровождающимися гипоксемией	СД1 и СД2, чаще при нарушении режима медикаментозной сахаропонижающей терапии и питания
Дыхание	Типа Куссмауля	Частое, поверхностное	Типа Куссмауля	Нормальное или слегка учащенное
Кожные покровы	Сухость, снижение тургора	Сухость, снижение тургора резко выражены	Сухость	Кожа влажная
Тонус глазных яблок	Понижен	Резко понижен	Слегка понижен	Повышен
АД	Понижено или значительно понижено	Значительно понижено, коллапс	Значительно понижено, коллапс	Чаще нормальное, может быть повышено
Запах ацетона изо рта	Резко выражен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Пульс	Учащенный	Учащенный, мягкий	Учащенный, мягкий	Учащенный
Клинические признаки дегидратации	Выражены	Резко выражены	Выражены незначительно	Отсутствуют
Суточный диурез	Полиурия	Полиурия, переходящая в анурию	Олигурия, анурия	Нормальный

К немедленным лечебным мероприятиям в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии относятся:

- катетеризация центральной вены с целью проведения массивной регидратационной терапии и контроля ЦВД;
- постановка мочевого катетера с целью почасового контроля диуреза;
- постановка назогастрального зонда в случаях неукротимой рвоты и угрозы аспирации, а также при риске возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Как правило, у пациентов с ДКА имеется гипервентиляция и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) не требуется. Если больной госпитализирован поздно, то может развиваться угнетение дыхательного центра, являющееся

результатом церебральной гипоперфузии. В этой ситуации, так же как и при признаках развития отека легких, первыми неотложными мероприятиями должны быть интубация трахеи и ИВЛ.

Общая схема лечения ДКА включает:

- ликвидацию инсулиновой недостаточности, нормализацию углеводного обмена и угнетение образования кетоновых тел;
- оптимально быструю регидратацию организма;
- коррекцию электролитных нарушений;
- устранение ацидоза;
- восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме;
- лечение патологических состояний, являющихся причиной развития ДКА (инфекция и др.);

• проведение комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление и поддержание функций внутренних органов (сердца, почек, легких).

Заместительная инсулинотерапия — единственный вид этиологического лечения ДКА (Старостина Е. Г., 2004). В настоящее время с этой целью применяют малые, или физиологические, дозы инсулина. Основанием для использования этой методики послужили исследования, показавшие, что введение инсулина со скоростью 5–10 ЕД/ч создает его концентрацию в крови, необходимую для подавления не только липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, но и кетогенеза. При этом используется только инсулин короткого действия (ИКД). Такой режим «малых доз», при котором ИКД вводится в среднем 0,1 ЕД на 1 кг массы тела в час, позволяет поддерживать оптимальный уровень инсулина в сыворотке (50–100 мкЕД/мл). Инсулинотерапия ДКА должна осуществляться внутривенным методом непрерывной инфузии.

Преимущества режима «малых доз»:

- уменьшение риска развития отека мозга;
- легкоуправляемая регуляция уровня глюкозы в крови;
- снижение риска развития поздней гипогликемии;
- легкоуправляемая регуляция уровня калия (уменьшение риска развития гипокалиемической фибрилляции желудочков сердца и паралитической непроходимости кишечника).

Вначале внутривенно одномоментно вводят 8–10 ЕД инсулина короткого действия (иногда до 20 ЕД), затем переходят на непрерывное введение с помощью перфузатора (отечественный дозатор лекарственных веществ — ДЛВ-1) со скоростью 0,1 ЕД/кг в час (6–10 ЕД/ч). Для предотвращения сорбции инсулина на пластике рекомендуется добавлять сывороточный альбумин человека (2 мл 20 %-го альбумина на 50 мл физиологического раствора). При отсутствии перфузатора некоторые авторы рекомендуют непосредственно в инфузионный флакон вводить по 10 ЕД инсулина на каждые 100 мл 0,9 %-го NaCl (без альбумина) со скоростью 60–100 мл/ч. Точно учитывать и корректировать дозу вводимого при этом инсулина не представляется возможным, даже при его избытке в смеси, так как 8–50 % дозы будет сорбироваться на материалах инфузионной системы. Даже если вначале струйно пропустить через систему некоторое количество смеси, дальнейшая сорбция инсулина не прекращается и точный учет дозы невозможен.

Скорость инфузии и соответственно дозы инсулина регулируют в зависимости от динамики содержания глюкозы в сыворотке крови (контроль проводят каждый

час). Скорость снижения гликемии не должна превышать 3,5–5,5 ммоль/ч. Оптимальной считают скорость снижения гликемии, не превышающую 10 % от уровня предыдущей гликемии в час. В первые сутки лечения уровень гликемии не следует снижать ниже 13 ммоль/л. Быстрое снижение гликемии представляет опасность развития синдрома осмотического дисбаланса (между внутриклеточным и внеклеточным пространством) и отека мозга.

Если через 2–3 ч после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снизился, дозу инсулина в последующий час необходимо увеличить вдвое (до 12–15 ЕД). После снижения уровня гликемии ниже 14 ммоль/л переходят на инфузию 5–10 % раствора глюкозы, а скорость введения инсулина снижают вдвое (3–4 ЕД/ч), стараясь поддерживать уровень гликемии в пределах 8,3–11,1 ммоль/л до нормализации рН крови. При данных значениях гликемии на фоне восстановления сознания, стабилизации АД, нормальных значений рН, после того как больной начал самостоятельно принимать пищу и жидкость, инсулин короткого действия вводят подкожно дробно, по 10–14 ЕД каждые 4 ч, корректируя дозу в зависимости от уровня гликемии. В первый же день перехода на подкожное введение инсулина можно добавить базисный компонент инсулинотерапии – инсулин продленного действия 1–2 раза в сутки (12–24 ЕД/сут). Умеренная кетонурия может сохраняться еще 2–3 дня и при хороших показателях гликемии. Раннее начало введения глюкозы предотвращает резкое падение осмолярности плазмы, развитие гипогликемии и необходимо для восстановления запасов гликогена в организме.

Регидратационная терапия является наиболее важным первоочередным мероприятием. Используемый для ее проведения изотонический раствор хлорида натрия, хотя изотоничен по отношению к плазме, однако содержит значительный избыток анионов хлора. Массивная инфузия больших объемов 0,9 % раствора NaCl может вызвать рост гипернатриемии и повышение осмотического давления плазмы. В связи с тем, что в начале кетоацидотической комы имеет место гиперосмолярность плазмы, рекомендуют в первые часы трансфузии жидкости вводить 0,45 % раствора NaCl, что составляет около 40 % ее расчетного объема.

Необходимо иметь в виду, что применение гипотонических электролитных растворов в начальном периоде регидратационной терапии также таит в себе опасность развития отека мозга, поэтому трансфузия гипотонического (0,45 %) раствора NaCl показана при осмолярности плазмы более 300 мосмоль/л и содержании натрия в сыворотке крови более 150 ммоль/л. Осмолярность плазмы рассчитывают по формуле:

$$\text{Осмолярность (мосмоль/л)} = 2 [\text{Na} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза крови (ммоль/л)}.$$

Нормальное значение осмолярности составляет 285–295 мосмоль/л.

Расчетная скорость инфузии жидкости составляет 10–20 мл/кг веса за каждые 30–60 мин. С максимальной скоростью трансфузию проводят только в течение первого часа, при этом ее объем составляет 1 л. В течение 2-го и 3-го часа вводят по 500 мл жидкости. В последующем – по 300 мл каждый час. Таким образом, в первые 6 ч терапии объем вводимой жидкости должен быть не менее 3 л. Общее количество жидкости, введенной за 12 ч, лечения обычно составляет 6–7 л. У больных пожилого возраста при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда) регидратация прово-

дится под непрерывным контролем ЦВД с помощью постоянного центрального венозного катетера.

Слишком быстрая регидратация кроме опасности развития левожелудочковой недостаточности и отека легких может стать причиной чрезмерно быстрого снижения уровня гликемии и отека мозга. Поэтому, начиная со 2-го часа, скорость инфузионной терапии корректируют с учетом показателей ЦВД и функции почек. При этом объем вводимой за час жидкости может превышать часовой диурез не более чем на 500–1000 мл.

При систолическом АД ниже 80 мм рт. ст. или ЦВД менее 4 см вод. ст. показано введение плазмозаменителей. При снижении уровня гликемии ниже 14 ммоль/л переходят на введение 5–10 % раствора глюкозы. Прекращение инфузионной терапии возможно лишь при полном восстановлении сознания, отсутствии тошноты, рвоты и возможности приема больным жидкости *per os*.

Крайне важным моментом лечебных мероприятий является коррекция электролитных нарушений. На фоне введения инсулина калий начинает быстро поступать в клетки, а также продолжает выводиться с мочой. Переливание только изотонического раствора хлорида натрия может привести к значительному снижению уровня калия плазмы. Даже при исходно нормальном и повышенном уровне калия (исходная концентрация калия в плазме до начала лечения практически никогда не бывает пониженной), в ходе адекватной регидратации и инсулинотерапии можно ожидать его быстрого снижения, которое происходит через 3–4 ч после начала нормализации рН. Рвота и диарея, практически постоянно наблюдаемые при диабетической коме, также способствуют развитию отрицательного калиевого баланса в организме. Следствием этого могут явиться тяжелые и даже фатальные осложнения, к которым прежде всего относятся тяжелые аритмии, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атония желудка и кишечника вплоть до паралитического илеуса.

Поэтому если отсутствует анурия, уже с самого начала инсулинотерапии даже при нормокалиемии начинают непрерывную инфузию хлорида калия (целевой уровень калия плазмы — 4–5 ммоль/л). Если уровень калия неизвестен, внутривенную инфузию хлорида калия начинают не позднее чем через 2 ч после начала инсулинотерапии со скоростью 1,5 г/ч под контролем ЭКГ и диуреза. ЭКГ-мониторинг позволяет выявить признаки как гиперкалиемии (прогрессирующее увеличение амплитуды зубца *T*), так и гипокалиемии (депрессия сегмента *ST*, появление зубца *U*). За сутки не следует вводить более 15–20 г хлорида калия. Предлагается следующая схема введения раствора хлорида калия при ДКА, ориентирами которой являются концентрация калия в плазме и/или значение рН (табл. 1.21).

После выведения из ДКА на 5–7-й день целесообразно назначить пероральный прием препаратов калия.

Показательно, что инфузионная инсулинотерапия малыми дозами инсулина короткого действия при условии своевременного начала заместительной терапии препаратами калия практически никогда не сопровождается развитием гипокалиемии, и в первые сутки лечения необходимость вводить более 200 ммоль калия возникает редко. Последнее обстоятельство имеет большое практическое значение, так как внутривенная массивная инфузия даже низкоконцентрированных растворов хлорида калия вызывает резкую боль и спазм вены, в которую вводится раствор, а также асептические флебиты.

Таблица 1.21

Скорость введения препаратов калия при ДКА (Старостина Е. Г., 2004)

Уровень калия плазмы, ммоль/л	Скорость введения КСI, г/ч		
	при pH < 7,1	при pH > 7,1	без учета pH
< 3,0	3,0	1,8	3,0
3—3,9	1,8	1,2	2,0
4—4,9	1,2	1,0	1,5
5—5,9	1,0	0,5	1,0
> 6,0	Препараты калия не вводить		

При использовании бикарбонатов в терапии ДКА гипокалиемия развивается особенно быстро, поэтому даже если в момент начала инфузии бикарбоната имеется гиперкалиемия, целесообразно к каждому 100 ммоль раствора бикарбоната добавлять 13—20 ммоль калия.

Установлено, что при ДКА развивается дефицит неорганического и органического фосфора вследствие его избыточной экскреции через желудочно-кишечный тракт и почки в результате осмотического диуреза и из-за снижения при ацидозе почечного порога для фосфатов. Они участвуют в синтезе макроэргических связей, утилизации глюкозы тканями, транспорте кислорода эритроцитами. Однако, по последним данным, преимущество использования фосфорсодержащих препаратов при лечении ДКА не доказано.

Следует отметить развитие гипомагниемии при ДКА. Снижение содержания магния в сыворотке крови отчетливо проявляется уже в начале инфузионной инсулинотерапии. Гипомагниемия способствует развитию гипокальциурии, повышенной экскреции калия почками. Клинически она проявляется тошнотой, анорексией, общей слабостью, апатией, нарушениями сердечного ритма, судорожными сокращениями мышц конечностей. Для восстановления запасов магния рекомендуют внутривенное введение 5—10 % раствора сульфата магния в течение 3 ч по 6—8 г. В последующие дни при снижении концентрации магния в сыворотке крови препарат вводят глубоко внутримышечно в дозе до 6 г. Обычно достаточно 4—5 таких инъекций.

Многие клинические проявления диабетической комы связаны с метаболическим ацидозом, для устранения которого с середины 30-х гг. XX в. применяют внутривенную инфузию раствора бикарбоната натрия. Однако несмотря на веские аргументы в пользу назначения бикарбоната натрия, отрицательные реакции, развивающиеся в ответ на его введение, ограничивают показания к переливанию данного раствора. К таким реакциям относятся: усугубление гипокалиемии и развитие метаболического алкалоза, гипоксия тканей, а также отек мозга и угнетение ЦНС вследствие парадоксального снижения pH цереброспинальной жидкости. Помимо этого бикарбонат натрия оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, подавляет дыхательный центр и снижает чувствительность сосудов к катехоламинам, что может усилить гипотонию. Сдержанное отношение к применению раствора бикарбоната натрия объясняется еще и тем, что у больных даже с тяжелым ацидозом канальцевая эндогенная продукция гидрокарбонатного иона в почках на фоне адекватно проводимой инсулинотерапии быстро приводит к восполнению дефицита оснований и к устранению аци-

доза. Таким образом, инсулинотерапия является этиологическим методом коррекции метаболического ацидоза при ДКА, а рутинное назначение бикарбоната натрия категорически не рекомендуется. Показаниями к его введению является снижение pH менее 6,9–7,0 и уменьшение содержания бикарбонатов крови менее 5 ммоль/л при норме 20–24 ммоль/л. Без определения pH введение бикарбоната противопоказано.

Ориентировочно расчет необходимого для введения количества бикарбоната натрия можно осуществить по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Количество бикарбоната натрия (ммоль)} = \\ & = \text{масса тела (кг)} \times \text{ДО (дефицит оснований)}. \end{aligned}$$

Полученные таким образом данные являются весьма приблизительными и во избежание «рикошетного» алкалоза, который развивается более чем у 10 % больных, получающих терапию бикарбонатами, рекомендуется вводить не более 50 % вычисленной таким способом дозы.

Практически более удобной представляется другая методика, согласно которой бикарбонат натрия следует вводить в дозе 2,5 мл 4 % раствора на 1 кг массы тела, внутривенно очень медленно (не более 4 г в час) под постоянным контролем pH крови.

Восстановление запасов глюкозы в организме является заключительным этапом лечения диабетической комы. Как уже указывалось выше, после снижения содержания глюкозы в крови менее 14 ммоль/л изменяется режим инсулинотерапии и начинается внутривенная инфузия 5–10 % раствора глюкозы. Инфузию изотонического (5 %) раствора глюкозы проводят со скоростью 500 мл в течение 4–5 ч. Таким образом, за сутки больной получает 100–300 г глюкозы. Комплексное введение глюкозы и инсулина позволяет поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови на уровне 9–10 ммоль/л в течение длительного времени.

В комплексной терапии диабетической комы наряду с коррекцией метаболических и других нарушений необходимо осуществлять мероприятия, направленные на устранение факторов, вызвавших декомпенсацию СД и нарушений, возникших в процессе декомпенсации и усугубляющих ее. К таким мероприятиям относятся антибактериальная терапия при наличии инфекционных и воспалительных заболеваний (у больных с постоянным мочевым катетером антибиотики назначают профилактически), лечение шока, трансфузии эритроцитарной массы при анемии и плазмы при выраженной стойкой гипотонии, оксигенотерапия или управляемая вентиляция легких при дыхательной недостаточности и гипоксии.

Олигурия и признаки почечной недостаточности являются показанием к внутривенному введению 50–100 мг лазикса. Учитывая выраженную склонность к коагулопатиям при кетоацидотической коме, в отсутствие противопоказаний к гепаринотерапии, возможно индивидуально рассматривать вопрос о ее назначении с профилактическими целями (по 5000 ЕД гепарина каждые 6–8 ч под контролем времени свертываемости крови). Однако убедительные данные о снижении смертности от ДКА при профилактическом назначении гепарина, отсутствуют. Не рекомендуется назначать гепарин больным СД (особенно на догоспитальном этапе) без достаточного обследования, в том числе лабораторного, а также в отсутствие данных о состоянии глазного дна и ретинопатии (воз-

возможность кровоизлияния в сетчатку или стекловидное тело с ухудшением зрения при диабетической ретинопатии). Профилактику тромбообразования малыми дозами гепарина можно проводить только в стационаре после тщательной оценки соотношения пользы и риска (главным образом, при глубокой коме и осмолярности более 380 мосмоль/л). В симптоматическую терапию всех патогенетических разновидностей диабетической комы традиционно включают большие дозы витаминов группы В, витамина С, кокарбоксилазу. Назначение сердечных гликозидов необходимо осуществлять только при наличии показаний к их использованию.

Самыми опасными осложнениями диабетической комы являются острая сердечно-сосудистая недостаточность и отек мозга. Своевременные методы диагностики и лечения острой сердечно-сосудистой недостаточности позволяют бороться с ней достаточно эффективно. Напротив, ранняя диагностика развивающегося отека мозга трудна, так как в начальной его стадии на фоне уже имеющихся нарушений клинические симптомы отсутствуют.

Перспективным методом раннего распознавания отека мозга является ультразвуковая эхоэнцефалография, которая позволяет диагностировать этот синдром еще на стадии набухания мозга. Наиболее частой причиной возникновения отека мозга является быстрое снижение уровня гликемии и осмолярности плазмы на фоне интенсивно проводимых инфузионной терапии и инсулинотерапии. Дополнительным, а иногда и решающим фактором является применение бикарбоната натрия с целью коррекции ацидоза. Дисбаланс между рН периферической крови и ликвора облегчает транспорт воды из межклеточного пространства в клетки мозга, осмолярность которых повышена.

Нередко отек мозга развивается в случаях идеально проводимой терапии ДКА. Более того, имеются единичные сообщения о развитии отека мозга даже до начала проведения терапии ДКА. Предполагается, что в этих случаях причиной возникновения отека мозга являются увеличение продукции фруктозы и/или сорбитола в клетках мозга в связи с активизацией полиолового пути метаболизма глюкозы и церебральная гипоксия, уменьшающая активность натрий-калиевой АТФазы в клетках ЦНС с последующим накоплением в них ионов натрия.

Обычно отек мозга развивается через 4–6 ч от начала терапии ДКА. В том случае, когда сознание у больного было сохранено, к признакам начинающегося отека мозга можно отнести ухудшение самочувствия, выраженную головную боль, тошноту, рвоту, прямые признаки нарушения функции ЦНС — офтальмоплегию, снижение или отсутствие реакции зрачков на свет, нестабильность гемодинамических показателей. Как правило, перечисленные клинические симптомы появляются после улучшения самочувствия на фоне очевидно положительной динамики лабораторных показателей.

Значительно сложнее заподозрить начинающийся отек мозга у больных в состоянии кетоацидотической комы. В этом случае признаком данного осложнения является отсутствие положительной динамики в состоянии сознания больного на фоне улучшения показателей углеводного обмена.

Лечение отека мозга представляет серьезную проблему. Даже при адекватно проводимой терапии в 90 % случаев наступает летальный исход. При подтверждении наличия отека мозга назначаются осмотические диуретики в виде внутривенного капельного введения раствора маннитола из расчета 1–2 г/кг в течение

ние 30 мин. Затем внутривенно струйно вводят 80–120 мг лазикса и 10 мл гипертонического раствора хлорида натрия. Вопрос о целесообразности обязательного введения глюкокортикоидов до конца не решен. Считается, что наибольший эффект от их назначения наблюдается при отеке мозга на фоне травмы или опухоли. Однако, учитывая способность глюкокортикоидов снижать патологически повышенную проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера, оказывать нормализующее влияние на процессы ионного транспорта через клеточную мембрану и тормозить активность лизосомальных ферментов клеток мозга, решение об их назначении принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При этом предпочтение отдается дексаметазону с учетом его минимальных минералокортикоидных свойств. К проводимым терапевтическим мероприятиям добавляют гипотермию мозга и активную гипервентиляцию легких с целью снижения внутричерепного давления за счет возникающей при этом вазоконстрикции. В ряде случаев следует рассматривать вопрос о трепанации черепа.

Стойким и опасным осложнением диабетической комы является посткоматозная нейропатия с поражением как соматической, так и вегетативной нервной системы. Посткоматозная нейропатия может поражать преимущественно моторную функцию (атония желудка, кишечника, желчевыводящих путей, мочевого пузыря, парез конечностей) или протекать с сенсорными нарушениями (расстройства чувствительности по стволowому типу).

В восстановительном периоде ДКА организация питания больных СД предусматривает восстановление сознания, способности самостоятельно принимать пищу при отсутствии тошноты и рвоты. Назначается дробное щадящее питание с достаточным количеством углеводов, умеренным количеством белков (каши, картофельное пюре, хлеб, бульон, омлет, разведенные соки без добавления сахара) на фоне дополнительного подкожного введения инсулина короткого действия в дозе 4–8 ЕД на прием пищи. Через 1–2 дня при отсутствии заболеваний желудочно-кишечного тракта больной может быть переведен на обычное питание (стол 9).

Гиперосмолярное некетоацидотическое состояние

Гиперосмолярное некетоацидотическое состояние (ГОНС) встречается примерно в 6–10 раз реже, чем ДКА. В ряде случаев возможно сочетанное развитие ДКА и ГОНС. Летальность при ГОНС значительно выше, чем при ДКА и при развернутой клинической картине гиперосмолярной комы составляет 50 %.

Этиология. ГОНС чаще всего развивается у пожилых пациентов, страдающих СД2, получающих только диетотерапию или сахароснижающие пероральные препараты. При этом в большинстве случаев имеет место неадекватно компенсированный или длительно недиагностированный СД2. Такие пациенты чаще одиноки, живут без ухода, пренебрегают своим состоянием и самоконтролем, принимают недостаточное количество жидкости.

К провоцирующим ГОНС факторам относятся:

1. Состояния, вызывающие дегидратацию:

- рвота, диарея (часто при инфекционных заболеваниях, остром панкреатите);
- применение диуретиков;
- нарушение концентрационной функции почек;

- кровотечение;
- ожоги;
- сопутствующий несахарный диабет;
- неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде).

2. Состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность:

- интеркуррентные заболевания;
- хирургические вмешательства и травмы;
- хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, половыми гормонами и др.);
- терапия аналогами соматостатина (октреотид).

3. Пожилой возраст.

Патогенез. ГОНС характеризуется резко выраженной гипергликемией, отсутствием кетоза и ацидоза. Основными звеньями патогенеза являются:

- гипергликемия и осмотический диурез с развитием выраженной дегидратации;
- гиперосмолярность плазмы как результат гипергликемии и дегидратации.

Цереброспинальная жидкость имеет такую же осмолярность, что и плазма, но концентрация глюкозы в норме в ней ниже. При выраженной гипергликемии для сохранения осмотического баланса в цереброспинальной жидкости увеличивается содержание натрия, поступающего из клеток головного мозга, куда в обмен попадает калий. Нарушается трансмембранный потенциал нервных клеток. Развивается прогрессирующее помрачение сознания в сочетании с судорожным синдромом.

Отсутствие кетоацидоза при ГОНС связано с тем, что:

1) сохраняющаяся остаточная секреция инсулина, недостаточная для того, чтобы ликвидировать гипергликемию, оказывается достаточной для подавления липолиза и кетогенеза;

2) чувствительность к инсулину периферических тканей при ГОНС выше таковой при ДКА;

3) высокая степень дегидратации, характерная для гиперосмолярной комы, также снижает кетогенез.

При ГОНС и ДКА имеются общие патогенетические механизмы — гипергликемия и осмотический диурез. Но их последствие, т. е. дегидратация, при гиперосмолярной коме выражено значительно сильнее, поэтому и сердечно-сосудистые нарушения также более выражены. Отчасти большая тяжесть таких нарушений связана и с тем, что у пожилых больных до развития ГОНС уже имелась сердечно-сосудистая недостаточность той или иной степени. По этой же причине (т. е. из-за предшествовавшего снижения функций почек) у больных с гиперосмолярной комой чаще и раньше развиваются олигурия и азотемия. При ГОНС склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям (особенно к ДВС-синдрому), а также к развитию артериальных и венозных тромбозов значительно выше, чем при ДКА.

Клиника. Симптоматика при ГОНС развивается медленнее, чем при ДКА: несколько дней, иногда недель и даже месяцев. Доминируют симптомы крайней степени дегидратации вследствие выраженной полиурии (значительная сухость кожи и слизистых оболочек, сниженный тургор кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, сильная жажда). Практически всегда выражены симптомы не-

достаточности кровообращения (гипотония, тахикардия) вплоть до гиповолемического шока с развитием олигоанурии. Для ГОНС менее характерны тошнота и рвота, не выражено дыхание Куссмауля, отсутствуют запах ацетона в выдыхаемом воздухе, поскольку отсутствует кетоацидоз.

Особенность ГОНС — наличие полиморфной психоневрологической симптоматики (фокальные и генерализованные судороги, нарушения речи, парезы и параличи, патологические рефлексы, ригидность затылочных мышц в результате раздражения мозговых оболочек, психомоторное возбуждение, реже галлюцинозоподобная симптоматика и т. д.). Эти симптомы не укладываются в какой-либо четкий синдром, изменчивы и исчезают после устранения гиперосмолярности. Нарушение сознания выражено значительно чаще, чем при ДКА, и непосредственно зависит от величины осмолярности плазмы. Если последняя явно не повышена, то наличие ступора или комы должны насторожить в плане внутричерепной катастрофы. Заторможенность и спутанность сознания характерны в 40–50 % случаев ГОНС, ступор и кома — в 27–54 % случаев. ГОНС может сопровождаться сильной лихорадкой, чаще обусловленной инфекцией, ожогами или обширными травмами.

Лабораторная диагностика. В биохимическом анализе крови отмечают:

- выраженная гипергликемия (как правило выше 30 ммоль/л);
- отсутствие кетонемии;
- массивная глюкозурия;
- отсутствие кетонурии;
- нормальные показатели КЩС;
- гипернатриемия.

Расчет осмолярности плазмы рекомендуется проводить в соответствии с формулой:

$$\text{Осмолярность плазмы (мосмоль/л)} = 2 \times ([\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)}) + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}.$$

Можно использовать сокращенную формулу, не учитывая показатели мочевины и общего белка.

При ГОНС уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 150 до 280 ммоль/л. Осмолярность сыворотки обычно превышает 350 мосмоль/л. Содержание лактата в крови может незначительно превышать норму.

Лечение. Принципы лечения те же, что и при ДКА (борьба с дегидратацией и гиповолемией, устранение инсулиновой недостаточности, восстановление электролитного баланса, лечение сопутствующих заболеваний), но имеет некоторые особенности. При уровне натрия более 160 ммоль/л солевые растворы противопоказаны, а регидратацию начинают с 2 % раствора глюкозы (5 % раствор разбавляют вдвое стерильной водой для инъекций). При уровне 145–160 ммоль/л регидратацию проводят 0,45 % (гипотоническим) раствором хлорида натрия (0,9 % раствор хлорида натрия разбавляют вдвое стерильной водой). При снижении уровня натрия до значения менее 145 ммоль/л регидратацию продолжают 0,9 % раствором хлорида натрия. Этот раствор используют с самого начала регидратации только в том случае, если у пациента имеется исходная артериальная гипотония. Начальный объем регидратации при ГОНС, больше чем при ДКА: в 1-й час — 1–1,5 л, во 2-й и 3-й час — по 0,5–1 л, в последующие часы — по 0,25–0,5 л. При этом необходимо осуществлять строгий контроль ЦВД.

Категорически не рекомендуется снижать гликемию быстрее, чем на 5,5 ммоль/л в час, а осмолярность плазмы — более чем на 10 мосмоль/л в час. Адекватная регидратация при ГОНС сама по себе ведет к снижению гликемии, поэтому в первые часы инфузионной терапии (с учетом сохраняющейся остаточной секреции инсулина) инсулин не вводят (Старостина Е. Г., 2004), а в последующем (через 3–4 ч) используют в очень малых дозах (2 ЕД ИКД в час). Если через 4–5 ч после начала регидратации, после снижения уровня натрия в крови сохраняется выраженная гипергликемия, то переходят на режим инсулинотерапии, рекомендованный для ДКА. При одновременном начале регидратации гипотоническими растворами и ошибочном введении более высоких доз инсулина (6–8 и более ЕД/ч) возможно катастрофически быстрое снижение осмолярности и создание обратного осмотического градиента с необратимым развитием отека легких и отека мозга.

Восстановление дефицита калия проводится по тем же принципам, что и при ДКА, но в большем объеме. Введение бикарбоната практически не показано, так как рН при ГОНС, как правило, не бывает ниже 7,3. Ввиду возможности сочетанного развития ДКА и ГОНС, лабораторный контроль проводится одинаково, а расчет осмолярности плазмы в каждом случае осуществляется индивидуально. Остальные мероприятия аналогичны мероприятиям при лечении ДКА.

Лактацидоз и лактацидотическая кома

Лактацидоз и лактацидотическая кома встречаются при СД значительно реже, чем ДКА и ГОНС, и представляют собой неотложное состояние с высокой летальностью (30–90 %), которое диагностируется и лечится сложнее всего.

Этиология. К факторам, провоцирующим развитие лактацидоза при СД, относятся:

- повышенное образование лактата (прием бигуанидов, выраженная декомпенсация СД, диабетический кетоацидоз, ацидоз другого генеза);
- снижение клиренса лактата (поражение паренхимы печени, злоупотребление алкоголем);
- одновременное снижение клиренса лактата и бигуанидов (нарушение функций почек, внутривенное введение рентгеноконтрастных средств);
- тканевая гипоксия (хроническая сердечная недостаточность, облитерирующие заболевания периферических артерий, анемии: фолиево-, В₁₂-, железодефицитные; почечная недостаточность);
- сочетанное действие нескольких факторов, ведущих к накоплению лактата (острый стресс, выраженные поздние осложнения СД, возраст более 65 лет, тяжелое общее состояние, запущенные злокачественные новообразования);
- беременность.

Хроническая декомпенсация СД всегда сопровождается тканевой гипоксией, поэтому пациенты имеют повышенный риск развития лактацидоза, который в той или иной степени нередко сопутствует ДКА и ГОНС, что значительно ухудшает состояние больного и прогноз. При обсуждении причины лактацидоза, развившегося на фоне приема бигуанидов, следует дифференцировать бигуанид-индуцированный и бигуанид-ассоциированный лактацидоз. Под последним понимают лактацидоз, в патогенезе которого прием бигуанидов играет не главную, а второстепенную роль.

По накопленным данным, развитие лактацидоза при терапии метформином составляет 2,4–8,4 случаев на 100 000 пациентов, получающих этот препарат, в год. При этом показатели смертности у них примерно в 3 раза ниже (около 33 %). Подавляющее большинство описанных случаев относятся к назначению метформина лицам, у которых для этого заведомо имелись противопоказания.

Патогенез. Чаще при СД имеет место лактацидоз смешанной этиологии, в патогенезе которого участвуют декомпенсация СД, гипоксия, снижение почечной экскреции лактата при диабетической нефропатии и в ряде случаев — прием бигуанидов (метформина). При выраженной тканевой гипоксии образование молочной кислоты происходит в результате анаэробного гликолиза и значительно превалирует над процессами ее утилизации в печени. При рН менее 7,2 распад лактата в печени и почках практически полностью подавляется. Так формируется порочный круг, приводящий к развитию коматозного состояния.

Клиника. Клиническая картина лактацидоза в начале его развития похожа на декомпенсацию СД или побочное действие принимаемых бигуанидов: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, слабость. Единственным специфическим симптомом являются стойкие (не купирующиеся приемом анальгетиков) боли в мышцах, вызванные накоплением молочной кислоты.

Наиболее характерным отличием лактацидоза от ДКА и ГОНС является наличие более ранних и более глубоких психоневрологических расстройств. При этом наблюдаются разнообразные по форме и глубине нарушения сознания (галлюцинации, делирий, сопор, глубокая кома), сопровождающиеся яркими неврологическими симптомами (афазией, мышечными судорогами, гемипарезом, патологическими сухожильными рефlekсами, симптомами нарушения функций черепных нервов, гемианопсией, нистагмом). Поэтому у больных нередко ошибочно диагностируют реактивный или сенильный психоз, острую цереброваскулярную патологию, в связи с чем их госпитализируют в психоневрологические стационары.

Наряду с угнетением сознания ведущим симптомом лактацидоза является сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония, шок). Кожные покровы бледные, иногда с цианотичным оттенком. Ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего возникает коллапс. Вследствие ацидоза у больных развивается гипервентиляция, впоследствии — дыхание Куссмауля.

Лабораторная диагностика. Лактацидоз определяется как метаболический ацидоз с рН < 7,25 и значительным повышением уровня лактата. Достаточно специфичным диагностическим критерием лактацидоза является повышение уровня молочной кислоты в сыворотке крови более чем в 2 раза (при норме 0,6–1,3 ммоль/л). Как правило, уровень молочной кислоты выше 5–8 ммоль/л и рН < 7,25 четко свидетельствуют в пользу лактацидоза. Ориентиром в лабораторной диагностике может являться снижение бикарбонатов до уровня менее 10 ммоль/л.

Лечение. Основными компонентами лечения являются уменьшение продукции лактата, удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись), борьба с шоком, восстановление КЩС, устранение провоцирующего фактора.

Для торможения образования лактата необходима внутривенная инфузия ИКД со скоростью 2–5 ЕД/ч и внутривенное введение 5 % раствора глюкозы по 100–250 мл в час. Единственным эффективным мероприятием по удалению из-

бытка лактата и бигуанидов является проведение гемодиализа безлактатным буфером. Он эффективен у 60 % больных лактацидозом.

Восстановление кислотно-щелочного состояния (КЩС) проводится двумя путями: искусственной гипервентиляцией (ИВЛ) и применением бикарбоната натрия. Искусственная гипервентиляция способствует устранению избытка CO_2 , при этом внутриклеточный pH в гепатоцитах и кардиомиоцитах восстанавливается, что также способствует метаболизму лактата и снижению его концентрации.

Применение бикарбоната натрия должно быть крайне осторожным в связи с опасностью парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата. Введение соды осуществляют при $\text{pH} < 7,0$ в малых дозах. Рекомендуется вводить не более 100 мл 4 % раствора или 50 мл 8,5 % раствора бикарбоната натрия однократно внутривенно капельно, очень медленно. Борьба с коллапсом и гиповолемией проводится в соответствии с общими принципами интенсивной терапии с использованием коллоидных плазмозаменителей и вазопрессоров.

Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома являются одними из наиболее частых острых осложнений СД. Тяжелые гипогликемии (ТГ) являются причиной смерти 3–4 % больных СД. По имеющимся литературным данным, частота ТГ при СД1 составляет 80–130, а при СД2 – около 40 случаев на 1000 больных в год.

Однако отнесение гипогликемии к осложнениям собственно диабета весьма условно, скорее это осложнение сахароснижающей терапии, поскольку в основе любого гипогликемического состояния лежит несоответствие дозы противодиабетического препарата принятой пище и физической нагрузке.

Гипогликемия как клинический синдром характеризуется активацией симпатической нервной системы и/или дисфункцией центральной нервной системы, которые обусловлены патологически низким уровнем глюкозы в плазме.

Лабораторный феномен гипогликемии (снижение плазменной концентрации глюкозы ниже 3 ммоль/л) не тождественен понятию гипогликемическая симптоматика, поскольку лабораторные данные и клинические симптомы не всегда совпадают. Так, некоторые больные СД (например, длительно поддерживающие близкий к норме уровень гликемии или имеющие автономную вегетативную нейропатию) не чувствуют падения гликемии даже ниже уровня 2 ммоль/л, в то время как другие (как правило, с длительно декомпенсированным СД) ощущают симптомы гипогликемии при уровне глюкозы в крови выше 5 ммоль/л.

Вне зависимости от субъективных симптомов легкой считается гипогликемия, которую пациент самостоятельно купировал приемом углеводов, а тяжелой – гипогликемия, при которой независимо от степени нарушения сознания потребовалась помощь другого лица (парентеральное введение глюкозы, глюкагона или пероральная дача углеводов пациенту, еще не потерявшему сознания). Развитие гипогликемической симптоматики на фоне гипергликемии объясняются следующими причинами:

1. В условиях инсулинорезистентности рецепторы к инсулину, а также пострецепторные системы находятся в функционально малоактивном состоянии. Энергетический баланс при этом поддерживается в условиях гиперинсулинизма и гипергликемии.

2. Высокий уровень гликемии обуславливает интенсификацию пассивной (не опосредованной инсулином) диффузии глюкозы в тканях, которая в ряде случа-

ев выражена весьма значительно. При падении уровня гликемии пассивная диффузия глюкозы прекращается, поскольку клеточные мембраны адаптированы к значительно более высокому содержанию глюкозы. Гликозилирование клеточных мембран и белков мембранных каналов создает дополнительные препятствия для пассивной диффузии глюкозы при значительном падении ее градиента. В таких ситуациях для адаптации к нормальному содержанию глюкозы необходимо постепенно, в течение нескольких недель, снижать уровень гликемии до запланированного.

Этиология. Основная причина гипогликемии — избыток инсулина по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенного источника (печень). Факторы, провоцирующие развитие гипогликемии у больных СД, чаще всего непосредственно связаны с медикаментозной сахароснижающей терапией и питанием. К ним относятся:

- передозировка инсулина или препаратов сульфаниламидов (ошибки врача — слишком низкий целевой уровень гликемии либо слишком высокие дозы, ошибки больного — неправильный набор дозы или отсутствие самоконтроля, неисправность средств введения инсулина или глюкометра, передозировка инсулина с суицидальными целями);

- изменение фармакокинетики инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (необоснованная смена препарата, замедление выведения сахароснижающих препаратов при нарушении функции печени и почек, неправильная техника введения инсулина);

- повышение чувствительности к инсулину (длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период);

- нарушение диеты (пропуск своевременного приема пищи или недостаточный прием углеводов);

- физические нагрузки (незапланированные, без дополнительного приема углеводов);

- прием алкоголя;

- замедленное опорожнение желудка (при автономной нейропатии);

- синдром мальабсорбции;

- первый триместр беременности и кормления грудью.

Риск тяжелой гипогликемии повышается, если пациент не имеет при себе постоянно легкоусвояемые углеводы для купирования легкой гипогликемии, имеет в анамнезе повторные тяжелые гипогликемические состояния, большую длительность СД, вегетативную автономную нейропатию с потерей ощущения симптомов гипогликемии.

Патогенез. Низкое содержание глюкозы в крови прежде всего сказывается на ЦНС, так как глюкоза является преобладающим субстратом метаболизма головного мозга. Снижение ее концентрации ниже уровня 1,7–2,7 ммоль/л приводит к энергетическому голоду нервных клеток — нейрогликопении, особенно не адаптированы к последствиям гипогликемии клетки серого вещества коры головного мозга, интенсивность обменных процессов в которых наибольшая. Этим объясняется факт наличия клинических признаков нейрогликопении при гипогликемических состояниях любой степени тяжести. Возникающие при этом неврологические нарушения в отличие от аноксии в большинстве случаев носят подавляющий характер. Это объясняется компенсаторным повышением мозгового кровотока и

поддержанием нормального потребления кислорода мозгом. Даже при очень выраженной гипогликемии, когда скорость потребления глюкозы мозгом снижается в 2–3 раза, потребление кислорода понижено незначительно.

Однако, несмотря на относительно удовлетворительное потребление кислорода мозгом, длительное количественное снижение главного субстрата метаболизма приводит к развитию глубоких функциональных изменений в структурах нервной системы, обеспечивающих процессы сознания. Часто повторяющиеся тяжелые гипогликемии рано или поздно приводят к необратимому поражению нейронов коры головного мозга, что клинически проявляется в цереброастении и снижении интеллекта.

Снижение поступления глюкозы в мозг является опасным для жизни состоянием, в связи с чем в патологический процесс включаются механизмы, поддерживающие ее гомеостаз. Эти механизмы включаются контринсулярными гормонами (глюкагоном, глюкостероидами, СТГ, АКТГ), выработка которых усиливается при снижении уровня глюкозы ниже уровня 3,3 ммоль/л. Вследствие этого происходит активация гликогенолиза, глюконеогенеза, протеолиза, липолиза, снижение утилизации глюкозы периферическими тканями. При этом гиперкатехоламинемия немедленно проявляется клинически в виде адренергической симптоматики. Результатом длительного энергетического дефицита клеток коры головного мозга является их отек и развитие гипогликемической комы. Важно знать, что у больных СД катехоламиновая реакция на гипогликемию отсрочена и недостаточна. Одним из факторов является диабетическая автономная нейропатия. Такие пациенты особенно склонны к тяжелой гипогликемии.

Клиника. Симптоматика гипогликемии очень вариабельна по набору симптомов и степени их выраженности. Это зависит от индивидуального характера реакции пациентов на гипогликемию. Классически выделяют две группы симптомов: адренергические, являющиеся результатом компенсаторной реакции вегетативной нервной системы, и нейрогликопенические, являющиеся результатом дисфункции ЦНС.

Адренергическими симптомами являются тахикардия, мидриаз, дрожь, холодный пот, бледность кожных покровов, гиперсаливация, тошнота, сильный голод, диарея, обильное мочеиспускание, беспокойство, агрессивность. К нейрогликопеническим симптомам относят астению, снижение концентрации внимания, головную боль, головокружение, чувство страха, дезориентацию, галлюцинации, речевые, зрительные и поведенческие нарушения, амнезию, нарушения сознания, судороги, преходящие парезы и параличи, кому.

Необходимо отметить, что в отличие от других острых осложнений СД гипогликемические состояния обычно развиваются внезапно на фоне удовлетворительного состояния пациента. Четкой зависимости выраженности и последовательности развития симптомов по мере утяжеления гипогликемии может не быть. Могут возникать только адренергические или нейрогликопенические симптомы.

Ночные гипогликемии обычно протекают бессимптомно. Их признаками могут быть ночная потливость, кошмарные сновидения, плохой сон, утренние головные боли. О ночных гипогликемиях прежде всего следует думать при высоком уровне глюкозы утром натощак. Наиболее частой причиной ночных ги-

погликемий является назначение вечером высокой дозы инсулина пролонгированного действия. Для диагностики этого состояния необходимо исследовать уровень гликемии между 2.00 и 4.00 часами ночи.

К особенностям алкогольной гликемии у больных СД относятся трудность ее распознавания пациентом и окружающими (сходство симптомов гликемии и опьянения), отсроченное возникновение, возможность повторной гипогликемии. Два последних признака характерны также для гипогликемии, вызванной продолжительной физической нагрузкой.

Необходимо помнить о возможности искусственной гипогликемии, связанной с намеренной передозировкой гипогликемических средств самим больным. Эта форма чаще наблюдается у детей и подростков, однако встречается и у взрослых лиц. Поскольку симптомы гипогликемии неспецифичны, переменчивы и могут имитировать нервно-психические заболевания, диагноз нуждается в лабораторном подтверждении.

Лабораторная диагностика. Диагностика гипогликемических состояний основывается на определении уровня гликемии, которая не превышает 2,8 ммоль/л (при гипогликемической коме, как правило, ниже 2,2 ммоль/л). Дифференциальная диагностика гипогликемической комы должна проводиться со всеми вариантами ком.

Лечение. Больной СД, получающий медикаментозную сахаропонижающую терапию, должен постоянно иметь при себе быстро всасывающиеся углеводы. Легкую гипогликемию купируют приемом легкоусвояемых (простых) углеводов в количестве 1–2 ХЕ (сахар, мед, варенье, фруктовый сок, лимонад). Если гипогликемия вызвана инсулином пролонгированного действия, то дополнительно необходимо съесть 1–2 ХЕ медленно усвояемых углеводов (хлеб, каша и т. д.).

При тяжелой гипогликемии до приезда врача следует уложить потерявшего сознание пациента на бок. Нельзя вливать в полость рта сладкие растворы из-за опасности асфиксии. Внутривенно струйно вводят 40 % раствор глюкозы в количестве от 20 до 100 мл до полного восстановления сознания. Если сознание не восстановилось, начинают внутривенное капельное введение 5–10 % раствора глюкозы до полного восстановления сознания, больного доставляют в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Альтернативным методом устранения гипогликемического состояния является подкожное или внутримышечное введение 1 мл глюкагона (может быть осуществлено родственником больного). После введения глюкагона сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин. Если этого не происходит, лечение нужно повторить. Глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии и массивной (как правило, преднамеренной) передозировке сахароснижающих препаратов.

Если сознание не восстанавливается после введения 60–100 мл 40 % раствора глюкозы, необходимо начать внутривенное капельное введение 5 % раствора глюкозы и госпитализировать больного. В таких случаях необходимо исключить массивную передозировку сахароснижающих препаратов с большой продолжительностью действия, особенно у больных старческого возраста или при сопутствующем нарушении функции почек. Также необходимо исключить сосудистые катастрофы и черепно-мозговую травму.

Внутривенную инфузию 5–10 % раствора глюкозы можно продолжать столько, сколько нужно до нормализации гликемии. Во избежание перегрузки жидкостью периодически вводят 40 % раствор глюкозы.

Осложнения и последствия тяжелых гипогликемий представлены в табл. 1.22.

Таблица 1.22

Осложнения и последствия тяжелых гипогликемий

Сердечно-сосудистые	Нейропсихические	Прочие
Фибрилляция предсердий	Судороги	Переломы костей
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	Кома	Вывихи суставов
Безболевая ишемия миокарда	Парезы и параличи	Повреждения мягких тканей
Стенокардия	Очаговая моторная и сенсорная симптоматика	Черепно-мозговые травмы
Инфаркт миокарда	Декортикация	Ожоги
Внезапная смерть	Расстройства памяти и интеллекта	Переохлаждение
Инсульт	Психозы	Дорожно-транспортные происшествия и несчастные случаи

1.3.11. Хронические осложнения

К хроническим осложнениям сахарного диабета относят специфическое поражение микроциркуляторного русла (диабетические микроангиопатии), поражение артерий крупного, среднего и малого калибра (диабетические макроангиопатии), а также диабетическое поражение стопы, которое может иметь различный генез. Клинически среди диабетических микроангиопатий выделяют диабетическую нефропатию и ретинопатию. Достаточно условно к микроангиопатиям многие авторы (Балаболкин М. И. [и др.], 2005) относят диабетическую нейропатию, поскольку в основе этого осложнения лежит не только поражение микроциркуляторного русла нервной ткани, но и метаболические изменения в ней, обусловленные хронической гипергликемией. Изменения других органов, например, хрусталика, которые иногда относят к хроническим осложнениям диабета, описаны в разделе, посвященном клинической картине заболевания.

Диабетическая нефропатия

Серьезное внимание поражению почек при сахарном диабете уделяется с давних времен. Так, еще в 1770 г. Cotugnius наблюдал протеинурию у больных диабетом. В 1936 г. Kimmelstiel и Wilson на основании наблюдений за 8 больными описали синдром, включавший продолжительный диабет, отеки, массивную протеинурию и гипертонию. На основании патогистологической картины они назвали заболевание интеркапиллярным гломерулосклерозом. При этом изменения в почках рассматривались как следствие метаболических нарушений.

Диабетическая нефропатия (ДНф) — широко распространенное осложнение СД, встречающееся приблизительно у третьей части больных диабетом, с одинаковой частотой как при СД1, так и при СД2. Примерно у 40 % пациентов с недавно диагностированным СД2 скорость экскреции альбумина составляет более, чем 15–20 мкг/мин. Однако, по литературным данным, частота ДНф при СД2 варьирует в широких пределах, что обусловлено различием клинических критериев, на которых авторы основываются при постановке диагноза ДНф.

Большинство исследователей отмечают повышение риска развития ДНф у пациентов СД2 в зависимости от длительности течения СД. Так, по литературным сведениям, при продолжительности СД2, составляющей 5 лет, начальная ДНф диагностируется в 23 % случаев, после 10 лет болезни ДНф встречается больше чем в 23,4 % больных СД2, а после 25 лет болезни приблизительно в 30–50 % случаев.

Обращают на себя внимание широкие вариации частоты этого осложнения среди больных разных государств. Так, например, в Дании и Польше ДНф встречается у 23–25 %, в то время как в Японии — у 60 %. Этническая принадлежность также может играть определенную роль в возникновении ДНф. Встречаются, например, указания на связь азиатского происхождения и нефропатии. Возможность возникновения различной патологии повышается у пожилых людей. Указанная тенденция относится и к диабетической нефропатии, которая у лиц старше 50 лет встречается в 2 раза чаще, чем у молодых (младше 40 лет) пациентов диабетом 2-го типа. Таким образом, старение само по себе — один из существенных факторов риска развития диабетической нефропатии.

По мнению некоторых авторов, ДНф чаще встречается у женщин, однако в литературе имеются сведения о преобладании диабетической нефропатии у мужчин. Вопрос о влиянии препаратов сульфаниламочевин при длительном применении на частоту формирования и прогрессирования ДНф остается спорным. Учитывая, что различные препараты сульфаниламочевин имеют различные особенности выведения из организма почками, можно полагать, что они по-разному влияют на их функцию.

Существует мнение, что диабетический гломерулосклероз при СД2 встречается реже и протекает значительно доброкачественнее, чем при СД1. Действительно, частота терминальных стадий почечной недостаточности при СД1 превышает таковую у больных СД2 и составляет 30–40 % и 5–10 % соответственно. Однако, учитывая преобладание больных СД2 над пациентами СД1 в соотношении 9 : 1, среди нуждающихся в почечной заместительной терапии наблюдается абсолютное равенство или даже преобладание больных СД2. Потенциальными причинами увеличения случаев терминальной стадии почечной недостаточности при СД2 считают: 1) увеличивающуюся распространенность диабета 2-го типа в последние десятилетия, 2) старение населения ввиду известной большей распространенности диабета 2-го типа у пожилых и 3) улучшенное выживание пациентов со 2-м типом диабета вследствие уменьшенной сердечно-сосудистой смертности.

В литературных источниках поражение почек у больных СД достаточно часто обозначается по-разному. Можно встретить, например, такие термины, как интеркапиллярный гломерулосклероз, синдром Киммельстила—Уилсона (вариант узелкового гломерулосклероза), диабетическая нефропатия, а также диабетический гломерулосклероз. Эти понятия используют как синонимы, но наибо-

лее предпочтительным и правильным, по-видимому, следует считать диабетический гломерулосклероз. Тогда как диабетическая нефропатия может включать не только диабетический гломерулосклероз, но и артериолосклероз, атеросклероз почечных артерий, а также острый и хронический пиелонефрит.

Несмотря на успехи в диагностике и лечении СД, такие поздние осложнения диабета, как диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы, полинейропатия, ишемическая болезнь сердца и диабетическая нефропатия, остаются главной причиной ранней инвалидизации и смертности больных диабетом. Ежегодно число больных СД увеличивается на 5–7 %, а каждые 12–15 лет удваивается. Исходя из этого можно предположить, что проблема диабетического гломерулосклероза не только не потеряет своей актуальности, но и потребует от врачей еще больших усилий и еще больших материальных затрат. Экономическую сторону проблемы диабетического гломерулосклероза можно оценить на примере США, где только на проведение заместительной почечной терапии больным в уремической стадии диабетической нефропатии ежегодно расходуется около 2 млрд долларов.

В настоящее время механизм микроальбуминурии достаточно хорошо изучен. Установлено, что величина экскреции альбумина с мочой определяется тремя основными факторами:

1) структурной целостностью гломерулярного фильтра (ГФ), отделяющего просвет клубочкового капилляра от мочевого пространства;

2) величиной внутрикапиллярного давления;

3) увеличением продукции эндотелиальными клетками факторов роста, таких как фактор сосудистой проницаемости, основной фактор роста фибробластов и т. д.

Морфология почек хорошо известна и нет необходимости подробно останавливаться на детальном ее описании. Однако для правильного понимания механизмов развития ДНФ нелишним будет вспомнить, что в норме каждая почка здорового человека содержит около 1 млн почечных клубочков, представляющих собой разветвление афферентной артериолы на капиллярные петли, соединяющиеся в эфферентную артериолу. Пространство внутри клубочковых капилляров отделено от мочевого гломерулярным фильтром, основой которого является клубочковая базальная мембрана (КБМ). Со стороны просвета капилляра КБМ выстлана слоем эндотелиальных клеток, имеющих естественные отверстия — фенестры диаметром 150 А. Со стороны мочевого пространства клубочковая базальная мембрана покрыта слоем эпителиальных клеток (подоцитов), имеющих дополнительные отростки — педикuly, располагающиеся по отношению друг к другу по типу застежки-молнии с образованием между ними щелевидной мембраны. Эндотелиальные и эпителиальные клетки выстланы отрицательно заряженным клубочковым полианионом.

Гломерулярный фильтр функционирует как ультрафильтрующая мембрана высокой емкости. Доказано, что у человека массой 70 кг за сутки образуется 150 л ультрафильтрата при установочном для ультрафильтрации давлении менее 20 мм рт. ст. Практически не обладая резистентностью к фильтрации воды и электролитов, гломерулярный фильтр является высокоэффективным препятствием для фильтрации молекул с большой молекулярной массой, в частности для макромолекул белка. Проницаемость ГФ для белков с различной молекулярной массой различна. Так, концентрация белков с низкой молекулярной массой (до

14 000), таких как пептидные гормоны, инсулин, глюкагон, гормон роста и других, в ультрафильтрате составляет 50 % и более от таковой в сыворотке. А концентрация в ультрафильтрате белков с большой молекулярной массой, например альбумина (69 000), составляет всего 0,05 % от его концентрации в плазме. Белки с молекулярной массой более 200 000 в норме в первичную мочу практически не попадают.

Вторым важным фактором, определяющим попадание молекул плазменных белков в мочу, является заряд гломерулярного фильтра. Работы последних лет подтвердили факт значительного уменьшения анионного заряда капиллярной стенки при диабете и артериальной гипертензии. При СД взаимодействие конечных продуктов гликозилирования с отрицательно заряженными сиалогликопротеинами клубочкового полианиона приводит к нейтрализации общего отрицательного заряда ГФ. Эта потеря заряда ГФ способствует более легкому прохождению в ультрафильтрат отрицательно заряженных молекул альбумина, а также активирует другие факторы, влияющие на экскрецию альбумина. Таким образом, уровень экскреции альбумина с мочой во многом зависит от структурной целостности гломерулярного фильтра и в несколько меньшей степени от электрического заряда капиллярной стенки.

На развитие микроальбуминурии влияет повышение клубочкового внутрикапиллярного давления. В случае повышения системного артериального давления повышение внутриклубочкового давления является следствием последнего и приводит к развитию микроальбуминурии. У больных диабетом микроальбуминурия и повышение внутриклубочкового давления развиваются первично по отношению к увеличению системного артериального давления, вследствие того, что почки при СД утрачивают способность к ауторегуляции внутрипочечного давления.

Увеличение внутриклубочкового давления также влияет на активацию определенных ростовых факторов, находящихся в эндотелиальных и мезангиальных клетках. В работах *in vitro* показано, что воздействие на эти клетки факторов растяжения способствует повышению выработки последними различных, обладающих вазоконстрикторным действием ростовых факторов, таких как эндотелин, основной фактор роста фибробластов, ламинин, коллаген IV. Это приводит к изменению структуры и архитектоники клубочковой базальной мембраны, проницаемости гломерулярного фильтра для альбумина; нарушает ауторегуляцию внутрипочечного давления, что в немалой степени способствует развитию микроальбуминурии.

В патогенез диабетической нефропатии вовлечено множество механизмов, причем весьма сложно оценить индивидуальный вклад каждого из них. В настоящее время обсуждается роль гемодинамических, метаболических и генетических факторов в патогенезе ДНФ.

К гемодинамическому механизму относят выявляемые на ранних стадиях диабета нарушения внутрипочечной гемодинамики. Этот механизм, рассмотренный нами выше, сводится к тому, что наличие при СД повышенного гидравлического давления и почечного плазмотока приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации и одновременно к повышению проницаемости гломерулярных фильтров для белков. Это способствует, с одной стороны, утолщению базальной мембраны и расширению мезангиума и изменению гломерулярной ригидности, значительно облегчая фильтрацию белков. С другой стороны, мик-

роальбуминурия приводит к снижению плазменного онкотического давления, которое, в свою очередь, также способствует гиперfiltrации.

Среди метаболических факторов прогрессирования диабетического гломерулосклероза, в первую очередь, рассматривается роль гипергликемии и ее последствий. Нарушение углеводного обмена приводит к дилатации приносящих артериол клубочков под влиянием простагландинов, брадикинина, эндогенного оксида азота (эндотелиального фактора релаксации) и атриального натриуретического пептида, а также к развитию сужения отводящих артериол посредством тромбоксана A_2 . Эти изменения, в свою очередь, запускают механизм гемодинамических нарушений.

Однако не все авторы придерживаются мнения о главенствующей роли гемодинамических и метаболических факторов в прогрессировании диабетического гломерулосклероза, утверждая, что внутрив клубочковая гипертензия и гиперfiltrация являются не первичными, а вторичными по отношению к структурным изменениям почечных клубочков. Эта гипотеза предполагает наследственные пороки строения нефрона, в результате чего он становится более чувствителен к нарушению метаболизма при СД даже на субклиническом уровне.

В ходе эпидемиологических исследований установлено, что несмотря на наличие метаболических нарушений различной степени у всех больных диабетом, диабетическая нефропатия развивается лишь у $1/3-1/2$ больных диабетом как первого, так и второго типа. Следовательно, существует некие генетические факторы, определяющие меньшую или большую чувствительность нефрона к патологическому воздействию метаболических и гемодинамических факторов. Также было установлено, что родители больных СД2 с нефропатией чаще имеют артериальную гипертензию, чем родители пациентов СД2 без диабетической нефропатии. Полагают, что родительская артериальная гипертензия могла бы быть связана с развитием нефропатии у пациентов с СД2. В настоящее время активные поиски генетического дефекта продолжаются. В частности, предполагается взаимосвязь между вариантом гена ангиотензинпревращающего фермента и диабетической нефропатией.

С тех пор как в 1883 г. Эрлих впервые описал отложение гликогена в клетках петель Генле, не вызывает сомнения тот факт, что наряду с описанными изменениями клубочков в патологический процесс вовлекается и тубулоинтерстициальный аппарат. Механизм этих повреждений связан с такими патологическими состояниями, возникающими при сахарном диабете, как гипергликемия, осмотический диурез, нарушение биохимизма мембран, повышение гликозилирования белков. Эти факторы могут быть причинами развития функциональных нарушений канальцев почек, возможно, первоначально обратимых, а в дальнейшем ведущих к необратимым органическим изменениям клеток канальцевого эпителия и интерстиция, поражение которых вызывает прогрессирование диабетического гломерулосклероза и в конечном итоге приводит к развитию терминальных стадий почечной недостаточности.

В патогенезе развития начальных стадий диабетической нефропатии большинство авторов ведущую роль отводит гломерулярным повреждениям, по отношению к которым нарушения функции канальцев почек и межтубулярной ткани являются вторичными.

Анализ частоты осложнений сахарного диабета 2-го типа в Санкт-Петербурге (1996) свидетельствует, что на долю артериальной гипертензии (АГ) и нефро-

пации приходится более половины всех осложнений заболевания. Известно, что лица с СД имеют повышенную склонность к развитию эссенциальной гипертензии. В США более чем у половины больных СД определяется хроническое повышение артериального давления. По данным профессора Брауна (1992), частота АГ при сахарном диабете в разных странах оставляет от 30 до 80 %.

При этом гипертензия у больных диабетом может носить не только эссенциальный характер. Таковой может явиться, в частности, гемодинамическая систолическая гипертензия, обусловленная атеросклеротическим уплотнением аорты. Одной из форм нефрогенной гипертензии является реноваскулярная атеросклеротическая гипертензия. Проведенные исследования показывают, что у 20 % больных реноваскулярной гипертензией регистрируется сахарный диабет, а еще у 37 % — нарушенная толерантность к глюкозе. Повышение АД может быть проявлением хронического пиелонефрита, нередко осложняющего течение диабета. И, наконец, еще одна форма АГ у пациентов с нарушением углеводного обмена — диабетический нефроангиосклероз, или синдром Кимелстилла—Уильсона, который в настоящее время является ведущей причиной смертности больных и встречается приблизительно у 40–50 % пациентов с СД1. У больных диабетом 2-го типа диабетический гломерулосклероз встречается значительно реже, примерно в 15–30 % случаев, и развивается менее злокачественно. Причиной поражения клубочков почек является прогрессирующая микроангиопатия. Артериальное давление в этих случаях повышается под влиянием двух механизмов:

- 1) увеличения количества обменноспособного натрия и объема внеклеточной жидкости;
- 2) повышенной чувствительности резистивных сосудов к норадреналину и ангиотензину II.

Таким образом, патогенетические механизмы развития и прогрессирования, а также морфогенез диабетического гломерулосклероза до настоящего времени четко не установлены, что серьезно ограничивает возможности правильного выбора терапии этого грозного осложнения диабета.

Классификация. По характеру клинического течения диабетическую нефропатию разделяют на латентную, проявляющуюся клинически (компенсированную и некомпенсированную), и терминальную формы.

Во многих лечебных учреждениях до сих пор используют классификацию В. Р. Клячко (1976), согласно которой выделяют первую (доклиническую) и вторую (клиническую) стадии нефропатии. Последняя соответственно подразделяется на пренефротическую, нефротическую и нефросклеротическую.

Доклиническая стадия диагностируется при увеличении суточной протеинурии до 1 г и незначительных изменениях при проведении ренографии; пренефротическая характеризуется отсутствием отеков, нормотензией, увеличением скорости клубочковой фильтрации в пробе Реберга, микропротеинурией, изменением экскреторного сегмента при ренографии (т. е. удлинением периода полувыведения изотопа). При проведении биопсии почки выявляется утолщение и разрыхление базальных мембран гломерулярных капилляров. Длительность этой стадии составляет от 2 до 10 лет.

При развитии нефротической стадии наблюдаются отеки, артериальная гипертензия, массивная протеинурия (более 3 г белка в суточной моче), а также тенденция к изостенурии. Периодически повышается уровень креатинина и мо-

чевины, нарушена клубочковая фильтрация. При проведении радиоизотопной ренографии фиксируется замедление экскреторной и секреторной функций почек. Морфологические исследования выявляют гиалиноз артериол, дистрофические изменения канальцев. Длительность этой стадии — от 3 до 7 лет.

И наконец, нефросклеротическая стадия характеризуется развитием развернутой клиники хронической почечной недостаточности вплоть до развития уремического отека легких и уремического перикардита. На этой стадии выявляются макропротеинурия, гематурия, цилиндрурия; определяется существенное и постоянное повышение уровня мочевины до 7 ммоль/л и более, и креатинина более 0,2 ммоль/л. При ренографическом исследовании наблюдается снижение экскреторной и секреторной функции почек. На этой стадии у больных накануне летального исхода может повышаться чувствительность к инсулину. Этот феномен объясняется следующими факторами:

- 1) нарушением связывания инсулина с белками вследствие дис- и гипопро-теинемии;

- 2) появлением у части больных хронической недостаточности коры надпочечников;

- 3) нарушением разрушения инсулина в почках вследствие их диффузного поражения (страдает инсулиназа).

Ранее все классификации диабетической нефропатии имели в основе какой-либо синдром. Так, в основу классификаций В. Р. Клячко (1976) и А. С. Ефимова (1989) была заложена протеинурия, а, например, Э. Г. Москвич (1959) брал за основу нефротический синдром. Эти классификации имели существенный недостаток, а именно: самым ранним клиническим критерием диагностики было обнаружение белка в моче, когда диабетическая нефропатия имеет прогрессирующее течение, нередко приводящее к развитию хронической почечной недостаточности.

За последние десятилетия классификация диабетического гломерулосклероза претерпела существенные изменения. Предложена рабочая классификация, которая позволяет диагностировать допротеинурическую стадию ДН и соответственно, раньше назначить адекватное лечение. В соответствии с современной классификацией, различают следующие пять стадий развития диабетического нефроангиосклероза: гиперфункциональную гипертрофию клубочков и почки, почечные повреждения без клинических признаков, начальную нефропатию, клиническую нефропатию и уремию.

В стадии гиперфункциональной гипертрофии, сопровождающейся увеличением размера клубочков и почки микроальбуминурия обратима. Скорость клубочковой фильтрации высокая, но также обратима. Отмечается увеличение почечного кровотока. Эта стадия развивается в начале сахарного диабета.

Вторая стадия — почечные повреждения без клинических признаков (стадия начальных структурных изменений ткани почек). На этой стадии отмечаются утолщение базальной мембраны и увеличение объема мезангия, микроальбуминурия выявляется при декомпенсации диабета и при физической нагрузке, скорость клубочковой фильтрации достоверно повышена. Развивается через 2—5 лет от начала диабета.

Для третьей стадии (начальная нефропатия) характерна постоянная микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации все еще высокая или нор-

мальная, артериальное давление имеет тенденцию к повышению, особенно при физической нагрузке. Эта стадия возникает через 5–15 лет от начала СД.

На четвертой стадии (клиническая нефропатия) микроальбуминурия перерастает в клиническую протеинурию (содержание белка более 0,5 г/сут), а скорость клубочковой фильтрации снижается со средней скоростью около 1 мл/мин/мес. Артериальная гипертензия носит постоянный характер. Эта стадия характеризуется через 10–20 лет от начала заболевания.

Пятая стадия – конечная (уремия) – стадия почечной недостаточности, характеризующаяся очень низкой скоростью клубочковой фильтрации, симптомами интоксикации и стойкой гипертонией, развивается через 20 лет и более от начала заболевания или через 5–7 лет от появления протеинурии.

Первые три стадии диабетического гломерулосклероза не диагностируются при стандартном обследовании больного, однако именно на этих стадиях болезнь обратима при своевременном начале лечения.

Для диагностики диабетической нефропатии как при СД1, так и при СД2 в настоящее время чаще используют классификацию Могенсена (1983).

Существует точка зрения, что при оценке тяжести диабетической нефропатии необходимо учитывать стадию хронической болезни почек (т. е. степень снижения скорости клубочковой фильтрации). В настоящее время указание на стадию ХБП при установлении диагноза нефропатии считается необходимым.

Клиника. Развиваясь достаточно медленно и постепенно, диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным. Появление протеинурии – первого лабораторного признака диабетического гломерулосклероза – свидетельствует уже о глубоком и, как правило, необратимом поражении почек. Поэтому важной задачей по предупреждению развития и быстрого прогрессирования диабетического поражения почек является своевременная и надежная диагностика диабетического гломерулосклероза на ранних стадиях.

Основными клиническими проявлениями поражения почек при диабете являются нарастание артериальной гипертензии, азотемии; постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации; протеинурия и появление симптомов уремической интоксикации. Течение диабетической нефропатии при СД2 и СД1 имеет свои отличительные особенности, несмотря на то что морфологический субстрат в ткани почек один и тот же в обоих случаях.

Для СД1 характерно развитие микроальбуминурии через 5–10 лет от начала заболевания, быстрое прогрессирование с момента появления протеинурии и высокая скорость клубочковой фильтрации в течение первых десяти лет диабета. При этом микроальбуминурия выступает в роли маркера доклинической стадии нефропатии. Почки увеличены в объеме на 30–40 %.

Для СД2 характерно выявление микроальбуминурии уже при первичном обращении к врачу, медленное и постепенное прогрессирование изменений в почках. Альбуминурическая фаза длится около 5–10 лет. Поражение почек при этом, как правило, сопровождается развитием симптоматической артериальной гипертензии. По мере прогрессирования процесса альбуминурия нарастает, что приводит к возникновению нефротического синдрома с развитием гипоальбуминемии, гиперлипидемии и отеков. С появлением признаков нефротического синдрома продолжительность жизни больных составляет в среднем около трех лет. Причиной смерти могут быть инфекционные осложнения, пневмония, отек легких, тромбоэмболические осложнения или прогрессирующая почечная недостаточность. Наличие микроальбуминурии у больных СД2 является маркером

распространенных микро- и макроангиопатий (в том числе сердечно-сосудистой патологии).

Течение диабетической нефропатии при СД2 часто осложняют сопутствующие, а нередко и предшествующие основному заболеванию ожирение, артериальная гипертония, гиперлипидемия. Артериальная гипертония существенно ускоряет прогрессирование диабетического поражения почек, что требует ее незамедлительной коррекции.

Диабетическую нефропатию при СД2 следует дифференцировать от других возможных причин протеинурии и нарушения функции почек. У больных диабетом 2-го типа достаточно часто наблюдаются воспалительные заболевания мочевыделительной системы. Отличительной особенностью хронического пиелонефрита у больных СД2 является вялое, малосимптомное течение. Диагностика основывается на появлении лейкоцитурии, микрогематурии, бактериурии, использовании рентгенологических радиоизотопных методов. Кроме того, наличие протеинурии требует исключения гломерулонефрита, туберкулеза (для которого характерны: асептическая пиурия, микобактерии туберкулеза в моче, специфическая рентгенологическая картина при внутривенной урографии) и паранеопластического поражения почек, развивающегося при опухолях различных локализаций (легких, почек, желудка, щитовидной железы).

Поражение почек недиабетического происхождения следует заподозрить при чрезвычайно быстром нарастании протеинурии или внезапном появлении нефротического синдрома, при стойкой микро- и макрогематурии, при отсутствии ретинопатии, полинейропатии на фоне выраженной протеинурии. В этих случаях необходимо прибегать к пункционной биопсии почек. В настоящее время из существующих методов наиболее широко применяется метод чрескожной пункционной нефробиопсии. Как любой инвазивный метод пункционная нефробиопсия имеет четко очерченные показания и противопоказания. В соответствии с критериями, изложенными в руководстве по нефрологии, нефробиопсия показана при: 1) изолированном мочевом синдроме невыясненной этиологии; 2) нефротическом синдроме невыясненного происхождения; 3) сочетании мочевого и нерезко выраженного гипертонического синдрома невыясненной этиологии; 4) для уточнения морфологического варианта гломерулонефрита.

К абсолютным противопоказаниям относят: наличие единственно функционирующей почки, нарушение свертывающей системы крови, правожелудочковую недостаточность, тромбоз почечных вен, гидро- и пионефроз, поликистоз почек, а также аневризму почечной артерии. К относительным противопоказаниям относят: диастолическое АД более 110 мм рт. ст., уровень креатинина крови выше 0,44 ммоль/л, распространенный атеросклероз, далеко зашедший нефрокальциноз, узелковый периартериит и миеломную болезнь, патологическую подвижность почки, у женщин — дни, предшествующие месячным, а также возраст старше 60 лет.

Диагностика. Из современной классификации ДНф видно, что единственным лабораторным показателем, позволяющим определить доклинические стадии ДНф, является микроальбуминурия. Под микроальбуминурией понимают лабораторный показатель экскреции альбумина с мочой, превышающий допустимые нормальные значения, но не достигший степени протеинурии, определяемой традиционными лабораторными способами. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, а при появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Таким образом, общепринятым диапазоном микроальбуминурии является экскреция альбумина от 30 до 300 мг/сут.

У 30–40 % больных СД2 уже при установлении диагноза диабета выявляется микроальбуминурия. Необходимо отметить, что если у больных диабетом 1-го типа появление постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором (в течение 5–7 лет) развитии выраженной стадии диабетической нефропатии, то у больных СД2 этот показатель в меньшей степени связан с риском прогрессирования нефропатии, а в большей степени — с развитием сердечно-сосудистой патологии (в первую очередь ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии). Из всех больных диабетом 2-го типа, имеющих микроальбуминурию, только 3–5 % погибают от уремии, а 55–60 % — от инфаркта миокарда и инсульта.

В настоящее время установлено, что фактором, предрасполагающим к возникновению диабетической нефропатии, является повышение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение почечного функционального резерва. Причем на стадии почечной гиперфильтрации процесс может быть обратимым при переводе на интенсивную инсулинотерапию и достижении стойкой компенсации углеводного метаболизма.

Опасность диабетической нефропатии как осложнения диабета состоит в том, что поражение почек длительное время остается незамеченным, так как не вызывает у больного ощущений дискомфорта и выявляется лишь на выраженной стадии патологии почек, когда радикальная помощь пациенту не всегда представляется возможной. В связи с этим основная задача врача-терапевта, нефролога и эндокринолога заключается в своевременной диагностике этого грозного осложнения.

Существует программа скрининга и мониторинга диабетического гломерулосклероза. Если в моче пациента неоднократно выявляется концентрация альбумина более 20 мг/л, то необходимо провести исследование суточной мочи. При повторном (через 6–12 нед.) выявлении в ней концентрации альбумина выше 30 мг следует диагностировать начинающуюся диабетическую нефропатию и приступить к лечению. Однако следует помнить, что экскреция альбумина с мочой может повышаться также при застойной сердечной недостаточности, инфекциях мочевыводящих путей и после тяжелых физических нагрузок. Другим ранним маркером диабетического гломерулосклероза является нарушенная внутривисочечная гемодинамика — гиперфильтрация, характеризующаяся повышением СКФ более 140 мл/мин; гиперперфузия почек, сопровождающаяся повышением почечного кровотока; внутривисочечная гипертензия, обусловленная повышенным давлением крови в капиллярах почечных клубочков.

Лабораторные критерии выраженной стадии диабетической нефропатии — протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, нарастание азотемии и артериальной гипертензии. У 30 % больных развивается нефротический синдром, основными проявлениями которого являются массивная протеинурия (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки.

При отсутствии протеинурии у больных СД2 необходимо исследовать мочу на микроальбуминурию не реже 1 раза в год с момента установления диагноза. При наличии протеинурии необходимо изучение скорости ее нарастания, скорости снижения клубочковой фильтрации и оценка скорости нарастания артериальной гипертензии. Все перечисленные исследования необходимо проводить не реже 1 раза в 4–6 мес.

Согласно Сент-Винсентской декларации (1994) для выявления среди больных СД группы риска развития диабетического гломерулосклероза на ранних

стадиях заболевания ежегодно одному однократному обследованию на наличие микроальбуминурии или персистирующей протеинурии должны подвергаться: больные СД1 старше 12 лет спустя 5 лет от начала заболевания, до 12 лет с момента установления диагноза, а также все больные СД2 с момента установления диагноза и беременные женщины с диабетом.

Наиболее точный метод оценки экскреции альбумина — определение экскреции за 24 ч или из расчета в 1 мин при сборе мочи за определенный промежуток времени (чаще за ночь). Однако такого рода исследования по целому ряду причин могут быть затруднительны для пациентов. Поэтому изначально определяют концентрации альбумина или производят расчет соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Концентрация альбумина менее 20 мг/л или соотношение альбумин/креатинин менее 2,5 мг/ммоль для мужчин и менее 3,5 мг/ммоль для женщин считается нормой.

В случае, если определяются нормальные показатели экскреции альбумина, дополнительного определения экскреции альбумина во временных порциях мочи не требуется. Если определяется повышение концентрации альбумина более 20 мг/л или наблюдается увеличение соотношения альбумин/креатинин более 2,5 мг/ммоль и более 3,5 мг/ммоль соответственно для мужчин и женщин, то исследуется экскреция альбумина в пробах мочи за определенные промежутки времени (сутки, ночь).

В случае выявления нормальных значений дополнительных исследований не требуется. Большим, у которых выявлено повышение экскреции альбумина (выше 30 мг/сут или 20 мкг/мин), в течение последующих 6—12 нед. производят дополнительное двукратное определение экскреции альбумина во временных пробах мочи.

Микроальбуминурия считается доказанной если получены повышенные показатели экскреции альбумина хотя бы в одном из этих исследований.

Пациенты с нормальным уровнем экскреции в последующем проходят данное исследование не реже 1 раза в год. Больные с микроальбуминурией должны контролировать экскрецию альбумина чаще, по мере клинической или лечебной необходимости.

При определении экскреции альбумина с мочой необходимо учитывать ряд факторов, способных повлиять на достоверность полученных результатов:

1. Факторы, увеличивающие экскрецию альбумина с мочой:

- физическая нагрузка;
- застойная сердечная недостаточность;
- избыточная белковая пища;
- лихорадка;
- инфекция мочевых путей;
- неконтролируемая гипергликемия;
- гематурия;
- загрязнение вагинальным секретом.

2. Факторы, уменьшающие экскрецию альбумина с мочой:

- прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов;
- низкобелковая диета.

Проблема лабораторной диагностики микроальбуминурии на практике далека от разрешения несмотря на множество способов определения экскреции аль-

бумина. В настоящее время нет метода, сочетающего высокую специфичность, достаточную чувствительность и экономическую доступность.

Определение микроальбуминурии с помощью диагностических полосок Micral-test является полуколичественным методом и не дает точных значений концентрации альбумина в исследуемых пробах. Относительно простым и доступным методом считается иммуноферментный анализ, основанный на формировании специфического комплекса антиген-антитело с введением в него ферментной метки и последующей ее визуализации. Однако использование в иммуноферментном анализе антисывороток имеет ряд недостатков: трудоемкость получения антисывороток, отсутствие у них иммунологической специфичности.

В 1997 г. Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом экспериментальной медицины разработан метод определения экскреции альбумина с применением рекомбинантного альбуминового рецептора — вариант иммуноферментного анализа с заменой антител на гомогенный высокоочищенный рекомбинантный белок. Это метод количественной оценки экскреции альбумина является высокоспецифичным и высокочувствительным. Однако в силу экономических причин этот метод, к сожалению, пока не нашел широкого применения.

Лечение. Терапия диабетической нефропатии представляется довольно сложной задачей. Лечение и профилактика нефропатии зависит от стадии заболевания. При нормальной экскреции альбумина с мочой основным направлением является тщательная коррекция углеводного обмена. При наличии микроальбуминурии необходимы: тщательная коррекция углеводного обмена и коррекция величины артериального давления и внутривисочечной гемодинамики. Компенсация углеводного метаболизма в случае плохой стабилизации при приеме пероральных сахаропонижающих препаратов достигается переводом больных диабетом 2-го типа на инсулинотерапию.

По современным критериям (Дедов И. И. [и др.], 2003; Балаболкин М. И. [и др.], 2005) у лиц с диабетической нефропатией артериальное давление на фоне антигипертензивной терапии не должно превышать 130/80 мм рт. ст. При этом предпочтение отдается ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), либо ингибиторам рецепторов ангиотензина II, поскольку эти препараты обладают высокой гипотензивной активностью и специфическим нефропротективным эффектом, так как помимо снижения системного АД эти препараты уменьшают внутривисочечную гипертензию и, таким образом, замедляют процесс поражения и гибели нефронов. Следует избегать назначения неселективных β -блокаторов и тиазидовых диуретиков (особенно у больных ИНСД, не получающих инсулинотерапию), поскольку эти препараты ухудшают углеводный и липидный обмен. Применение селективных β -блокаторов, а также малых доз тиазидовых диуретиков в комбинированной терапии гипертонии у лиц с нефропатией вполне оправданно.

Как правило, для коррекции внутривисочечной гемодинамики, назначают ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Эти препараты назначаются больным с микроальбуминурической стадией диабетической нефропатии даже при нормальном АД. Подбирается максимальная их доза, не приводящая к развитию симптомов гипотензии.

При наличии протеинурии к основным направлениям терапии добавляются малобелковая диета и коррекция липидного обмена. Малобелковая диета должна составляться при участии диетолога. При этом ограничивается потребление животного белка до 0,6–0,7 г на 1 кг массы тела (в среднем до 40 г белка в сутки), желательна замена животного белка растительным. Допустимо расширение углеводного рациона для покрытия энерготрат. Поскольку нарастание протеинурии, как правило, сопровождается развитием гиперлипидемии с преобладанием атерогенных фракций липидов, необходимо соблюдение гиполлипидемической диеты. Назначение лекарственных препаратов, нормализующих липидный спектр, показано всем больным независимо от уровня липидов, поскольку эти пациенты имеют очень высокую степень сердечно-сосудистого риска. С этой целью могут быть использованы препараты никотиновой и фибровой кислот, ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А редуктазы, а также секвестранты желчных кислот.

На стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) всем больным ИНСД показан перевод на инсулинотерапию, поскольку большинство препаратов сульфаниламочевин метаболизируются и выводятся почками. Только при начальных явлениях ХПН, когда уровень креатинина в крови не превышает 250 мкмоль/л, допускается применение глимепирида, гликлазида, гликвидона и репаглинида. К основным лечебным мероприятиям при развитии ХПН добавляется коррекция фосфорно-кальциевого обмена и лечение анемии с использованием генноинженерных аналогов эритропоэтина. По показаниям также применяются препараты железа.

В ряде случаев приходится прибегать к хирургическим методам лечения диабетической нефропатии. Показанием к трансплантации почки служит повышение креатинина сыворотки крови до 8–9 мг % (600–700 мкмоль/л) и снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. Решение о применении гемодиализа или перитонеального диализа принимается при повышении уровня креатинина крови до 12–16 мг % (1000–1200 мкмоль/л) и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин. Трансплантация почки при наличии донорского органа может быть проведена пациентам, получающим заместительную диализную терапию, либо больным, имеющим показания к операции, без предшествовавшего диализа.

Обнадёживающие результаты появились после применения для лечения диабетической нефропатии препарата вессел дуэ ф (сулодексид). Предполагают, что сулодексид восстанавливает отрицательный заряд базальных мембран клубочков почек, предотвращает избыточную пролиферацию мезангиума, блокирует гиперпродукцию белков внеклеточного матрикса, участвующих в развитии гломерулосклероза, оказывает антитромботическое действие. В литературе имеются сообщения, свидетельствующие о том, что применение сулодексида у больных диабетической нефропатией оказывает позитивное влияние на состояние клубочкового аппарата почек и способствует достоверному снижению экскреции белка у больных с альбуминурией и протеинурией (Шустов С. Б., Астамирова Х. С., 2003).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что у больных сахарным диабетом могут быть и другие изменения мочевыводящих путей. В первую очередь это хронический пиелонефрит, который встречается достаточно часто. Так, при длительности диабета 10 лет и более, явления хронического пиелонефрита отмеча-

ются примерно в 90 % случаев. Кроме того, изменения со стороны мочевыводящих путей у больных диабетом могут явиться следствием капиллярного некроза почки, наличием неврогенного мочевого пузыря (в этом случае отсутствуют клинические признаки пиелонефрита, но имеет место частое мочеиспускание) или подкапсулярного карбункула почки.

Диабетическая ретинопатия

Факторы риска. Диабетическая ретинопатия представляет серьезную угрозу зрению и является ведущей причиной слепоты и инвалидизации больных сахарным диабетом в индустриально развитых странах. По данным М. Порты и Е. М. Кохнера (1991), около 80–90 % случаев потери зрения у больных диабетом обусловлены наличием диабетической ретинопатии. Слепота у больных сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Частота развития диабетической ретинопатии во многом определяется типом диабета и длительностью заболевания. При анамнезе заболевания до двух лет ретинопатия выявляется у 2–7 % больных диабетом 1-го типа и примерно у 20 % пациентов с диабетом 2-го типа. Р. Клейн [и др.] (1984) отмечают, что через 20 лет от начала заболевания диабетическая ретинопатия выявляется уже у 98 % больных с диабетом 1-го типа. Спустя 15 лет после развития сахарного диабета наличие различных стадий диабетической ретинопатии выявляется примерно у $\frac{3}{4}$ больных.

Среди независимых факторов риска развития ретинопатии следует выделить артериальную гипертензию, протеинурию и нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия). Окончательной ясности в вопросе о том, что же является главной причиной развития диабетической ретинопатии не существует. Вместе с тем большинство исследователей отводят ведущую роль в развитии этого тяжелого осложнения хронической гипергликемии.

Развитие ретинопатии носит последовательный характер. Начальные проявления, характеризующиеся повышенной проницаемостью капилляров (непролиферативная ретинопатия), постепенно достигают стадии окклюзий сосудов (пролиферативная ретинопатия). Наиболее тяжелые формы диабетического поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия) сопровождаются разрастанием новообразованных сосудов и глиальной ткани.

В настоящее время выделяют 5 основных механизмов развития диабетической ретинопатии:

- 1) формирование микроаневризм капилляров сетчатки;
- 2) повышение проницаемости сосудов сетчатки;
- 3) окклюзия артериол;
- 4) пролиферация сосудов и фиброзной ткани;
- 5) сокращение фиброваскулярной ткани и стекловидного тела.

Гистологически диабетическое поражение сосудов сетчатки на ранних стадиях связано с активацией метаболизма глюкозы по полионовому пути в условиях гипергликемии и характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров, снижением жизнеспособности и пролиферацией эндотелиальных клеток, явлениями дегенерации и потерей перicyтов, развитием микроаневризм и ухудшением состояния сосудов (Кацнельсон Л. А. [и др.], 1990). При этом возникают и другие специфические изменения, зависящие, вероятно, от местных условий

микроциркуляции (замедление ретинального кровотока и др.). Образующийся в избытке сорбитол вызывает изменение гистологической структуры сосудистой стенки. Кроме того, процесс превращения глюкозы в сорбитол связан с повышением активности альдозоредуктазы. По данным С. А. Вайнобес [и др.] (1988), степень выраженности ретинопатии связана с концентрацией альдозоредуктазы в сетчатке. Так, на начальных стадиях ретинопатии альдозоредуктаза в сетчатке определяется только в 36 % случаев, а у пациентов с пролиферативной ретинопатией — в 75 %.

Самым характерным офтальмоскопическим проявлением диабетической ретинопатии служат микроаневризмы, представляющие собой цилиндрические выпячивания и расширения капиллярных стенок, расположенные проксимально в венозных посткапиллярах сетчатки. При гипертонической болезни также могут наблюдаться микроаневризмы, однако в этом случае они располагаются, как правило, на периферии сетчатки, поражают прекапилляры, бывают более массивными и регрессируют, чего не наблюдается у больных диабетом. Наряду с расширением капилляров и микроаневризмами выявляются облитерация капилляров и различной величины кровоизлияния. Результатом перечисленных нарушений является ишемия сетчатки, которая вызывает новообразование сосудов. Такие новообразованные сосуды в большей степени, чем нормальные, склонны в последующем как к преретинальным кровоизлияниям, так и к кровоизлияниям в стекловидное тело.

Увеличение кровотока у пациентов с разрегулированным углеводным обменом может приводить к повреждению эндотелиальных клеток, усилению агрегации тромбоцитов и активизации факторов коагуляции, что способствует образованию микротромбов. Нельзя не учитывать также роль окислительного стресса в формировании микротромбоза. Продукты окислительного стресса вызывают перекисное окисление липидов, увеличивают выработку тромбосана A_2 , уменьшают концентрацию простагландинов и ведут тем самым к усилению агрегации тромбоцитов. В результате окклюзии сосудов в сетчатке происходит образование неперфузируемых зон и стимулируется выброс вазопротрофиеративного фактора. Определенное значение в усилении процессов неоваскуляризации отводится фактору роста фибробластов и инсулиноподобному фактору роста. Существенную роль в патогенезе пролиферативной ретинопатии отводят задним отделам стекловидного тела.

Известно, что успешное выполнение барьерной функции задней гиалоидной мембраной, регулирующей проникновение глюкозы в стекловидное тело, возможно в том случае, когда содержание глюкозы в стекловидном теле составляет около 85 % от ее уровня в сыворотке. У больных с разрегулированным сахарным диабетом глюкоза свободно диффундирует, вступает путем неэнзиматической реакции в соединение с белком и затем накапливается в пространстве между эндотелием капилляров сетчатки и задней гиалоидной мембраной в виде гликозилированных протеинов. Таким образом, в базальной мембране сосудов сетчатки возрастает содержание гликозилированных белков, вызывающее ее прогрессирующее утолщение и частичные разрывы. Сквозь образующиеся разрывы базальной мембраны происходит прорастание эндотелиальных клеток по направлению к задним отделам стекловидного тела.

Причинами снижения остроты зрения при диабетической ретинопатии могут быть макулопатия, кровоизлияния (преретинальные или в стекловидное тело) и



Рис. 1.3. Классификация диабетической ретинопатии

тракционная отслойка сетчатки. Помимо ретинопатии диабетические осложнения со стороны глаз могут включать развитие катаракты, глаукомы, экстраокулярного паралича черепно-мозговых нервов, окклюзии центрального нерва сетчатки и ретинально-венозную окклюзию.

Классификация. Среди известных отечественных классификаций ретинопатии целесообразно отметить классификацию Л. А. Кацнельсона (1979), согласно которой автор выделяет препролиферативную форму ретинопатии, подразделяя ее на васкулярную, экссудативную с отеком макулы и геморрагическую фазы и пролиферативную форму с неоваскуляризацией, глиозом и с рубцеванием и ретракцией стекловидного тела. Однако в настоящее время наиболее часто используется классификация, предложенная Е. Кохнером и М. Портом (1991), согласно которой выделяются следующие основные формы (стадии) диабетической ретинопатии (рис. 1.3): непролиферативная ретинопатия, препролиферативная ретинопатия и пролиферативная ретинопатия, позволяющая не только своевременно диагностировать ретинопатию, но и осуществлять лечение в зависимости от ее стадии.

Непролиферативная ретинопатия. Для данной стадии характерны следующие изменения сетчатки: микроаневризмы, кровоизлияния в виде небольших точек или округлых пятен, очаги «твердых» экссудатов желтоватого цвета с четкими контурами, «мягких» экссудатов беловатого цвета с размытыми границами

и отек сетчатки. Типичным местоположением «твердых» экссудатов считается область по границе ретинального отека и участки вокруг микроаневризм. «Мягкие» экссудаты — беловатого цвета и границы их расплывчаты. Они представляют собой зону нарушения тока аксоплазмы вследствие фокальной ишемии сетчатки. Кроме того, для непролиферативной ретинопатии характерны повышенная проницаемость сосудов и сегментарная окклюзия капилляров сетчатки.

Препролиферативная ретинопатия. На этой стадии ретинопатии наблюдаются более серьезные изменения в сетчатке. Характерно наличие кровоизлияний, появление венозных аномалий (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра — четкообразность венул, извитость, сосудистые петли). Развивается ишемия сетчатки с появлением большого количества «ватных» экссудатов. Для этой стадии характерны интратретинальные фибромускулярные аномалии и множественные ретинальные геморрагии.

Пролиферативная ретинопатия. О пролиферативной ретинопатии говорят в тех случаях, когда сосудистые изменения приводят к нарушению кровоснабжения целых сегментов сетчатки и возникает локальная ишемия сетчатки. Патологические изменения на этой стадии характеризуются наличием двух видов сосудистой пролиферации — неоваскуляризации и глиоза. Проллиферация, как правило, формируется в области диска зрительного нерва (центральная форма), реже — в других участках глазного дна (периферическая форма). Новообразованные сосуды врастают в стекловидное тело. Хрупкость стенок новообразованных сосудов способствует возникновению как преретинальных геморрагий, так и кровоизлияний в стекловидное тело. Развитие фиброваскулярной ткани и ее сокращение может привести к образованию витреоретинальных тракций с последующей отслойкой сетчатки. В результате прогрессирования вазопрولیферативных процессов возможно возникновение рубеоза (образование новых сосудов в радужной оболочке) и в углу передней камеры. Подобные изменения способствуют нарушению оттока внутриглазной жидкости с последующим развитием вторичной глаукомы.

Степень выраженности глиоза и вызванных им витреоретинальных тракций имеет большое значение для наблюдения за развитием процесса и для решения вопроса о проведении лазерокоагуляции. Принято выделять следующие степени глиоза:

- 1) участки глиоза в заднем полюсе глаза или в средней части сосудистых аркад, не захватывающие диск зрительного нерва;
- 2) глиоз только в области диска зрительного нерва;
- 3) глиоз в области диска зрительного нерва и сосудистых аркад;
- 4) циркулярные полосы глиоза, захватывающие диск зрительного нерва, сосудистые аркады и темпоральные межаркадные зоны сетчатки.

Макулярный отек, являющийся основной причиной снижения зрения при диабетической ретинопатии, может наблюдаться на любой стадии ретинопатии. Макулярный отек — это любое локальное утолщение или отек сетчатки, распространяющийся на расстояние не более двух диаметров диска в центре желтого пятна. Макулярный отек является одной из основных причин развития макулопатии (поражения центральной области сетчатки различной степени). Макулопатия — наиболее часто встречающееся нарушение при непролиферативной ретинопатии, хотя поражение области желтого пятна (диабетическая макулопатия) может возникнуть на любой стадии ретинопатии (Bresnick G. H., 1997).

Различают два основных типа макулярного отека: очаговый и диффузный. При очаговом (локализованном) отеке жидкость поступает из одного или нескольких поврежденных сосудов, а при диффузном — утолщение сетчатки занимает практически всю площадь желтого пятна.

Е. Кохнер (1978) выделяет три клинические формы макулопатии: экссудативная, отечная и ишемическая. Наиболее часто встречается экссудативная макулопатия. При этом сначала формируются «кольца» твердых экссудатов. Резкое ухудшение зрения происходит чаще всего из-за расположения бляшки твердого экссудата в центре желтого пятна или вследствие протопевания на его границе. Без своевременного лечения происходит формирование новых твердых экссудатов при одновременном рассасывании старых с последующими необратимыми изменениями в пигментном эпителии. Отечная макулопатия чаще встречается у больных диабетом 1-го типа пожилого возраста и представляет собой отек, захватывающий достаточно обширную зону. К ранним офтальмоскопическим признакам отечной макулопатии относятся размытость фовеолярного рефлекса, патологический макулярный рефлекс, помутнение и проминирование сетчатки в макулярной области. Ишемическая макулопатия характеризуется отсутствием перфузии в перифовеолярной зоне.

Для решения вопроса о необходимости лазерокоагуляции необходимо оценить стадию макулопатии. Выделяют следующие четыре стадии макулопатии: 1) анатомическая структура макулы интактна; встречаются микроаневризмы, небольшие участки кровоизлияния и ишемические фокусы, «твердые» экссудаты; 2) анатомическая структура макулы нарушается, фокальная гиперфлюоресценция из микроаневризм, накопление экссудата, большие ишемические фокусы; 3) диффузная гиперфлюоресценция из сосудов и микроаневризм; 4) кистозная дегенерация с большими ишемическими фокусами.

В условиях гипергликемии происходит увеличение ретинального кровотока. При быстром снижении концентрации сахара крови происходит его замедление с развитием ишемизации сетчатки и возникновением так называемой транзиторной ретинопатии, которая характеризуется появлением большого количества «ватных» экссудатов.

Своевременная диагностика диабетической ретинопатии во многом зависит от правильной организации медицинской помощи. Так, необходимо, чтобы больные сахарным диабетом осматривались окулистом сразу же после установления диагноза. Если при первичном осмотре не выявлено патологических изменений глаз, дальнейшие осмотры проводятся не менее одного раза в год. При наличии диагноза ретинопатии осмотр должен производиться не реже одного раза в 6 мес. Если у пациента с сахарным диабетом появились жалобы со стороны органа зрения, обследование должно быть проведено немедленно. Больные диабетом обязательно осматриваются окулистом перед началом интенсифицированной инсулинотерапии и в случае сочетания диабета с артериальной гипертензией и заболеваниями почек.

При наличии ретинопатии у беременных необходим индивидуальный контроль за состоянием глазного дна. Обследование женщин, больных диабетом, после подтверждения беременности проводится каждые три месяца. Детей в возрасте до 10 лет необходимо осматривать один раз в 2 года. В дальнейшем следует проводить обследования 1 раз в год, а при наличии заболеваний почек — 1 раз в 6 мес.

Исследование органа зрения должно включать: наружный осмотр глазного яблока; определение остроты зрения; исследование полей зрения; исследование роговицы, радужной оболочки, угла передней камеры глаза; тонометрию.

Если позволяет уровень внутриглазного давления, то дальнейшее обследование проводится при расширенном зрачке. Оно включает в себя биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела с широким зрачком, ультразвуковое исследование при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике, затрудняющих офтальмоскопию, электрофизиологические методы исследования для определения состояния зрительного нерва и сетчатки, исследование глазного дна. Среди методов исследования органа зрения особо следует выделить офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, В-сканирование и электрофизиологические методы исследования.

Офтальмоскопия позволяет оценить состояние глазного дна (сетчатки, диска зрительного нерва и сосудистой оболочки). У больных диабетом офтальмоскопия должна проводиться только с широким зрачком. Чаще всего используется прямая офтальмоскопия и непрямая офтальмоскопия с помощью бинокулярного офтальмоскопа. Кроме этого, возможен осмотр глазного дна с асферическими линзами высокой диоптрийности (60D, 90D) на щелевой лампе. Основными недостатками прямой офтальмоскопии являются отсутствие стереоскопического изображения, невозможность оценить крайнюю периферию глазного дна и недостаточность освещения. Осмотр глазного дна с помощью асферических линз на щелевой лампе дает возможность анализировать взаимоотношение стекловидного тела и сетчатки при большом увеличении.

Флюоресцентная ангиография позволяет объективно регистрировать циркуляцию флюоресцина в ретинальных и хореоретинальных сосудистых системах. Благодаря флюоресцентной ангиографии выявляются изменения, которые не видны при обычной офтальмоскопии, что послужило основанием для появления диагноза «доклиническая диабетическая ретинопатия». Для этой стадии ретинопатии характерны следующие признаки: расширение макулярных венул, проницаемость сосудов, фокальная ишемия и микроаневризмы в парафовеолярной области, не различимые при офтальмоскопии. Зоны фокальной ишемии имеют на ангиограммах вид темных, лишенных капиллярной сети участков различных размеров и окружены микроаневризмами. Весьма часто, аваскулярным зонам соответствуют ватообразные очаги («мягкие» экссудаты). «Твердые» экссудаты плохо контрастируются на ангиограммах, поскольку не накапливают флюоресцеин. Отек макулярной области на ангиограммах выявляется в поздних фазах в виде диффузного прокрашивания. Новообразованные сосуды, локализующиеся, в основном, по краю аваскулярных зон, трудно визуализируются за счет образования сплошных флюоресцирующих пятен, поскольку обладают патологической проницаемостью. Неоваскуляризация четко просматривается только на начальных стадиях при ангиографии.

В-сканирование (эхография) является важным дополнением клинического обследования и используется для определения плотности и локализации патологических субстанций внутри глаза при частично или полностью непрозрачных средах. Эхография может дать представление о стадии процесса и подсказать выбор тактики ведения больного. В стекловидном теле могут определяться помутнения в виде астероидных телец, кровоизлияния различной степени плотности, фиброзные тяжи. Особое внимание необходимо уделять положению задней

гиалоидной мембраны. Частичная задняя отслойка стекловидного тела указывает на прогрессирование ретинопатии и, напротив, полная отслойка мембраны или ее отсутствие являются признаками более благоприятного течения ретинопатии.

Электрофизиологические методы исследования зрительного анализатора включают электроретинографию, паттернретинографию и электроокулографию. Данные методы позволяют объективно оценить процессы биоэлектrogenеза различных слоев сетчатки.

Лечение. Основным принципом лечения ДР является достижение хорошей компенсации диабета. Особое внимание следует уделить анализу на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), который отражает степень компенсации диабета на протяжении последних 2–3 мес. При уровне $HbA_{1c} > 10\%$ (целевой уровень $< 6,5\%$) риск развития ДР увеличивается в 2 раза. Лечение артериальной гипертензии, нормализация липидного обмена и отказ от табакокурения также существенно снижают риск развития и прогрессирования ретинопатии у больных диабетом. В настоящее время выделяют три основных метода лечения ДР: 1) консервативная терапия, 2) лазерная коагуляция сетчатки, 2) хирургическое лечение.

Консервативная терапия. Для проведения консервативной терапии ДР используются, главным образом, две группы лекарственных препаратов: средства, улучшающие микроциркуляцию, и блокаторы ангиогенеза. К средствам, улучшающим микроциркуляцию относятся препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов (тиклид, диваскан). Тиклид (тиклопидин) достоверно снижает агрегацию тромбоцитов и назначается в дозе 500 мг в сутки в течение 3 мес. Диваскан — антагонист серотонина и ингибитор синтеза простагландинов группы E — обладает дезагрегационным действием, а также снижает проницаемость сосудистой стенки. Однако, по данным ряда исследователей, эффективность его недостаточна. Имеются данные о положительном влиянии на течение ДР ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, периндоприл, триатаце), которые эффективно снижают проницаемость внутреннего гематоретинального барьера.

Ангиогенез стимулируется факторами роста ретинального происхождения (выработка которых связана с ишемией сетчатки) и системными факторами (IGF-1). При пролиферативной ДР, прогрессирующей несмотря на лазерную коагуляцию сетчатки, используются аналоги соматостатина и интерферона- α .

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время практически полностью отказались от использования ряда вазоактивных препаратов (дицинона, пармидина, компламина, продектина, доксиума, перитола, анаболических стероидов), широко применявшихся ранее для лечения ДР, в связи с их низкой эффективностью.

Кроме того, следует помнить о том, что консервативная терапия диабетического поражения сетчатки у больных СД может применяться только при наличии ретинопатии, не требующей лазерокоагуляции, а также при пролиферативной ретинопатии, прогрессирующей несмотря на выполненную панретинальную коагуляцию сетчатки. Это связано с тем, что лечебный эффект отдельно взятой консервативной терапии крайне низок.

Лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки. Опыт использования ЛК, накопленный за последние 20 лет, показывает, что в настоящее время этот метод является единственно эффективным в лечении диабетической ретинопатии. По данным

исследовательской группы ВОЗ, раннее выявление и лечение посредством ЛК останавливает прогрессирование ДР и позволяет сохранить зрение приблизительно в 70 % случаев.

Лазерокоагуляция при ДР направлена на выключение зон ретинальной ишемии, подавление неоваскуляризации и на облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью, а также на образование хориоретинальных сращений, которые снижают риск тракционной отслойки сетчатки. Принцип ЛК состоит в том, что при точно дозированном облучении сетчатки аргоновым лазером энергия поглощается пигментным эпителием. Выделяющееся при этом тепло приводит к повышению температуры до 70 °С, что ведет к образованию локальных участков ожога с последующим воспалением, которые в течение нескольких последующих дней превращаются в ограниченные рубцовые очажки.

Для лечения ДР в настоящее время кроме аргоновых применяются еще и диодные лазеры. Длина волны диодного лазера больше, чем аргонового, поэтому его энергия поглощается не только пигментным эпителием, но и хориоидеей. Вследствие этого ожог от диодного лазера вызывает меньшее повреждение внутренних слоев сетчатки. Однако необходимо помнить, что при диодной коагуляции следует добиваться пограничного эффекта повреждения пигментного эпителия, т. е. сероватого очага, чуть заметного при офтальмоскопии. Беловатый очаг при коагуляции диодным лазером свидетельствует о гиперэффекте. Диодный лазер имеет и другие преимущества перед аргоновым. Излучение диодного лазера находится в инфракрасной части спектра и невидимо, поэтому пациент не испытывает неудобств от интенсивных световых вспышек, как при аргоновой коагуляции. Это делает процедуру не только более комфортной, но и более безопасной, так как пациент реже изменяет положение глаза во время коагуляции. Кроме этого нормальное зрение быстрее восстанавливается после диодной коагуляции. Диодный лазер имеет явное преимущество перед лазерами с более короткой длиной волны из-за способности проникать через полупрозрачные среды (витреальные или преретинальные геморрагии и мутный хрусталик). Недостатком коагуляции сетчатки с помощью диодного лазера является болезненность процедуры, которую можно свести к минимуму, уменьшая энергию и изменяя диаметр пятна.

В настоящее время используются два основных метода лазерокоагуляции:

1. Панретинальная лазерокоагуляция сетчатки (ПРЛКС) заключается в нанесении коагулянтов практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область и папилло-макулярный пучок. Основными задачами ПРЛКС являются предупреждение или регрессия неоваскуляризации. Данный метод применяется, в основном, при препролиферативной ДР, характеризующейся наличием обширных участков ишемии сетчатки с тенденцией к дальнейшему прогрессированию, а также при пролиферативной ретинопатии.

2. Фокальная лазерокоагуляция сетчатки применяется в тех случаях, когда выполненная ПРЛКС не приводит к подавлению неоваскуляризации.

Перед проведением лазерной коагуляции больной должен быть информирован о том, что лечение направлено на предотвращение дальнейшего снижения остроты зрения, а не на восстановление нормальной остроты зрения. Наиболее частыми осложнениями после проведения ЛК являются увеличение отека макулы, а также кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело. Иногда возникают отек роговицы и ее помутнение. Может развиваться острый приступ глаукомы.

Очень интенсивная ЛК может привести к ишемическому шоку сетчатки с резким снижением остроты зрения.

Хирургическое лечение. Эффективность ЛК при диабетической ретинопатии не вызывает сомнений. Однако целый ряд клинических состояний ограничивает использование лазера и в первую очередь — это помутнение оптических сред. В таких случаях может быть произведена трансклеральная криоретинопексия. Лечебный механизм криоретинопексии сходен с лазерокоагуляционным воздействием. Холодовая деструкция сетчатки (аппликаты наносятся через склеру) приводит к атрофии ишемизированных зон, а следовательно, к улучшению обменных процессов и кровообращения в оставшейся сетчатке и даже к регрессу новообразованных сосудов. Противопоказанием для этого вмешательства является выраженный глиоз, так как криоретинопексия может привести к тракционной отслойке сетчатки вследствие активации фибробластной пролиферации. Поэтому до операции обязательно нужно провести ультразвуковое исследование глаза (В-сканирование).

Стекловидное тело при пролиферирующей ретинопатии претерпевает грубые деструктивные и пролиферативные изменения, что приводит к рецидивирующим кровоизлияниям, образованию мощных мембран, тяжелей и тракционной отслойке сетчатки. В этом случае эффективно может быть лишь хирургическое вмешательство на стекловидном теле. Методика этого вмешательства подразумевает введение в полость глаза инструментов через разрезы в склере в области плоской части цилиарного тела (разреза чаще всего три: для инфузионной канюли, световода и витреотома). Используются специальные режущие-отсасывающие инструменты, которыми можно разрезать стекловидное тело и отсосать его с помощью вакуум-аспирации. Через тот же доступ в полость глаза вводятся ножницы, пинцеты, наконечники для эндодиатермии и эндолазера, инфузионная канюля, по которой подается физиологический раствор для поддержания внутриглазного давления и замещения стекловидного тела. Полость глаза освещается изнутри с помощью волоконной оптики. Необходимо помнить, что витреоретинальные операции направлены на возвращение остаточной остроты зрения больным. Из-за высокого риска послеоперационных осложнений и частых повторных вмешательств эти операции должны проводиться по строгим показаниям.

Показаниями для витрэктомии служат: кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к значительному снижению остроты зрения; тракционная отслойка макулы; тракционно-регатогенная отслойка сетчатки; активная фиброваскулярная пролиферация, нестабилизированная несмотря на выполненную ПРЛКС.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДН) включает группу поражений периферической и вегетативной нервной системы, которые развиваются у больных сахарным диабетом и не могут быть объяснены какими-либо другими заболеваниями и патологическими состояниями. В связи с тем, что ДН длительное время не имеет отчетливых клинических проявлений, диагностика данного осложнения, как правило, является поздней и часто осуществляется только на стадии формирования таких тяжелых нарушений, как язвенное поражение и гангрена нижних конечностей, импотенция, ортостатическая гипотензия, гастропарез и т. д.

Частота ДН у больных СД составляет около 30 % и варьирует, по данным различных авторов, от 15 до 100 %, что объясняется отсутствием единых критериев диагностики данного осложнения (Балаболкин М. И., 2000; Boulton A. J. M., Malik R. A. 1998; Vinik A. I. [et al.], 1992). При использовании электрофизиологических методик частота ДН значительно выше, чем при применении рутинных клинических методов исследования. Риск развития ДН напрямую зависит от продолжительности сахарного диабета и степени его компенсации. Так, распространенность ДН среди лиц с СД1 составляет менее 1 % в начале диабета и более 50 % — через 25 лет от начала болезни. У лиц с впервые выявленным СД2 ДН выявляется в 7,5 % случаев, а средний период от начала заболевания до появления симптомов ДН составляет 9 лет. Риск развития ДН возрастает с возрастом, продолжительностью СД и плохим контролем углеводного обмена. Среди других факторов риска развития ДН указываются: высокий рост пациента (вероятно, связанный с большей длиной нервов и большим давлением на стопы при вертикальном положении), повышенный уровень диастолического АД, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов.

Патогенез. Несмотря на то, что взаимосвязь нейропатии и СД была установлена де Калви еще в 1864 г., до настоящего времени по-прежнему мало изученными остаются многие аспекты патогенеза ДН, чем объясняются ограниченные возможности медикаментозного лечения данного осложнения на современном этапе. Механизмы развития периферической анимальной и вегетативной нейропатии у больных СД одинаковы. Основным исходным патогенетическим фактором развития ДН является хроническая гипергликемия (рис. 1.4). Существ-

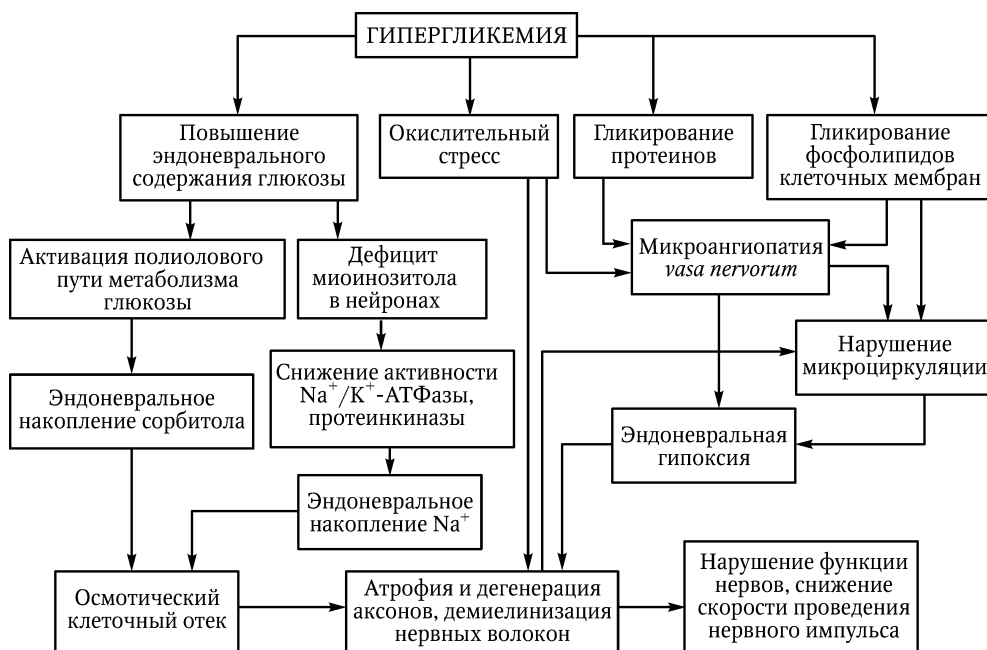


Рис. 1.4. Патогенез диабетической нейропатии

вует несколько теорий патогенеза ДН из которых основными являются метаболическая (полиол-миоинозитоловая) и сосудистая (эндоневральная микроангиопатия).

Полиол-миоинозитоловая теория. При гипергликемии значительно увеличивается концентрация глюкозы внутри нерва по инсулиннезависимому механизму. В таком количестве глюкоза не может полностью нормально метаболизироваться и из ее излишка образуется плохо диффундирующий и осмотически активный сорбитол (полиоловый шунт). Внутри аксонов значительно повышается концентрация сорбитола, а также возникает дефицит миоинозитола, который, обеспечивая активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, является важнейшим источником энергии для внутриаксонального транспорта и передачи нервного импульса. Накопление сорбитола в нейроне и связанное с недостатком миоинозитола накопление Na^+ приводит к осмотическому отеку аксонов и других структур нервной клетки.

Показана важная роль в патогенезе ДН снижения внутриклеточного образования высокоактивного короткоживущего радикала NO — нейронального мессенджера в ЦНС и релаксирующего фактора, опосредующего вазодилатацию. Предполагается, что повышение активности полиолового шунта истощает запасы внутриклеточной НАДФ — облигатного кофактора превращения глюкозы в сорбитол и синтеза NO. Кроме того, гипергликемия ведет к снижению активности протеинкиназы C, участвующей во внутриклеточном образовании NO. Уменьшение уровня NO внутри нейрона ухудшает эндоневральный кровоток, приводит к состоянию хронической ишемии нерва и снижению скорости проведения возбуждения по нервным волокнам.

Эндоневральная микроангиопатия. Ключевую роль в развитии микроангиопатии сосудов, питающих нейроны (*vasa nervorum*), играет неэнзиматическое гликирование белковых компонентов сосудистой стенки и, в частности, базальной мембраны капилляров, что приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии аксонов. Возникают микрогеморрагии, приводящие к метаболическим нарушениям. Кроме того, под влиянием хронической гипергликемии происходит индуцирование образования липопротеидов низкой плотности и их накопление в стенке сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток. Определенное значение в развитии эндоневральной микроангиопатии имеют процессы активации перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, оказывающих деструктивное действие на эндотелий, а также подавление синтеза простаглицина, который обладает сосудорасширяющими свойствами и является физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов.

Исследованиями последних лет показана важная роль гуморальных нейротрофических факторов в патогенезе ДН (Malik R. A., 1998; Vaillancourt P. D., Langevin H. M., 1999). Так, у больных СД установлено снижение внутриклеточного уровня и аксонального транспорта фактора роста нерва, обеспечивающего рост, развитие и существование нервных клеток, которое коррелировало с развитием ранних признаков сенсорной нейропатии. Продолжает изучаться участие в патогенезе ДН недостатка других нейротрофических факторов: нейротрофина-3 и инсулиноподобных факторов роста.

Функции периферической и вегетативной нервной системы, в свою очередь, во многом определяют состояние микроциркуляции, в том числе кожи и подкожной клетчатки, что усугубляет ДН. Метаболические изменения в чувствительных и вегетативных нервных волокнах у больных СД приводят к началь-

ным функциональным расстройствам в системе микроциркуляции, которые предшествуют структурным изменениям.

Выделяют два основных механизма нарушения кровотока в микрососудистом русле:

1. Градиент гидростатического давления в капиллярной сети зависит от соотношения давления в пре- и посткапиллярах. При этом прекапилляры находятся под нейрогенным контролем, нарушение которого ведет к сужению прекапилляров, изменению гидростатического давления и фильтрации жидкости и нутриентов.

2. Вегетативная нейропатия приводит к паралитическому расширению шунтов между артериолами и венами и увеличению в них кровотока, что ведет к сбросу артериальной крови, богатой кислородом, через артериоло-венозные шунты в венозную систему, минуя капилляры, т. е. происходит «обкрадывание» тканевого кровотока.

Морфологически при ДН наблюдается аксональная дегенерация, демиелинизация и уменьшение количества аксонов. Патологический процесс, как правило, носит диффузный характер и захватывает моторные, сенсорные и вегетативные нейроны, функция которых может нарушаться на любом анатомическом уровне. Важным является выделение нескольких типов сенсорных волокон, функциональные свойства которых различаются (табл. 1.23). Сенсорные волокна крупного диаметра обеспечивают вибрационную и глубокую (проприоцептивную) чувствительность, а тонкие волокна — температурную и болевую.

Таблица 1.23

Функциональная характеристика чувствительных нейронов

Тип волокна	Размер	Функция
А-альфа (I)	13—20 мкм, миелиновые	Проприоцептивная чувствительность конечностей
А-бета (II)	6—12 мкм, миелиновые	Проприоцептивная чувствительность конечностей Вибрация Давление
А-дельта (III)	1—5 мкм, миелиновые	Механическая острая боль
С (IV)	0,2—1,5 мкм, безмиелиновые	Тепловая боль Механическая жгучая боль

Классификация. Диабетическая нейропатия классифицируется в зависимости от распространенности, преимущественного вовлечения в процесс различных отделов периферической нервной системы (сенсомоторная, вегетативная) и тяжести поражения (Arpel S. C., 1999 г., с изменениями):

I. Диффузная нейропатия:

- 1) дистальная симметричная сенсорная или сенсомоторная;
- 2) вегетативная нейропатия:
 - кардиоваскулярная форма;
 - гастроинтестинальная форма;
 - урогенитальная форма;

- нарушение способности распознать гипогликемию;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функций потовых желез.

II. Фокальная или полифокальная нейропатия:

- 1) краниальная;
- 2) проксимальная моторная;
- 3) радикулопатия/плексопатия;
- 4) компрессионные нейропатии.

По тяжести ДН подразделяют на субклиническую (отсутствие клинической симптоматики в сочетании с положительными результатами функциональных и электрофизиологических тестов) и манифестную формы. Фокальные и полифокальные нейропатии характеризуются асимметричным поражением и являются обратимыми, тогда как для диффузных форм сенсомоторной ДН свойственны симметричность нарушений и прогрессирующее течение.

Дистальная симметричная полинейропатия (ДСП) — наиболее часто встречаемый тип ДН, при котором наблюдается диффузное повреждение чувствительных и вегетативных волокон, хотя в тяжелых случаях могут выявляться нарушения дистальных моторных нервов. В первую очередь нарушается функция наиболее длинных нервов нижних конечностей. В связи с этим начальные симптомы появляются в пальцах стоп и затем постепенно захватывают более проксимальные участки нижних конечностей.

При ДСП поражаются нервные волокна как мелкого, так и крупного диаметра. Патологический процесс, как правило, начинается с повреждения тонких волокон, что приводит к потере нормальной болевой и температурной чувствительности и предрасполагает к травмам, образованию язв на стопах, которые часто инфицируются (табл. 1.24). Ощущение онемения, покалывания и чувство сжатия дистальных участков нижних конечностей в сочетании с симметричным снижением болевой, температурной и тактильной чувствительности по типу «носков» являются наиболее типичными признаками ДСП (табл. 1.24). Наличие клинически значимых моторных нарушений (мышечная слабость, атрофия и др.) свидетельствует о тяжелой степени ДН. Вместе с тем проведение электронейромиографии выявляет скрытые нарушения функции двигательных нервов практически у всех больных (Malik R. A., 1997).

Таблица 1.24

Сенсорные и двигательные расстройства при ДН

Тонкие сенсорные волокна	Толстые сенсорные волокна	Моторные волокна
Жгучая боль Колющая боль Кожная гиперестезия Парестезия Потеря болевой и температурной чувствительности Потеря висцеральной чувствительности Образование язв на стопе	Потеря вибрационной чувствительности Потеря проприоцептивной чувствительности Потеря рефлексов Замедление скорости проведения нервного импульса	Ночные судороги в мышцах Мышечная слабость Атрофия мышц

Дегенерация тонких миелиновых и безмиелиновых нервов сопровождается появлением специфических нейропатических болей различного характера, которые наблюдаются примерно у 10 % больных с ДСП. Характерны жгучие, колющие, стреляющие или дергающие боли, в более редких случаях возможна интенсивная тупая боль. Могут наблюдаться явления кожной гиперестезии (аллодиния), синдром «беспокойных ног».

Дегенерация сенсорных волокон крупного диаметра приводит к снижению вибрационной и проприоцептивной чувствительности с потерей суставного чувства и ослаблением глубоких сухожильных рефлексов, а в более тяжелых случаях — с развитием сенсорной атаксии. Ноги у больных ДСП обычно теплые на ощупь, что связано с усилением тканевого кровотока при гипоперфузии в нервных стволах (Балаболкин М. И., 2000).

Одним из вариантов сенсомоторной нейропатии является *острая болевая нейропатия (ОБН)* которая может парадоксально возникнуть при любой продолжительности СД через 8–12 нед. после начала инсулинотерапии (особенно после предшествующей плохой компенсации диабета) или при быстром снижении массы тела больного. Острая болевая нейропатия характеризуется острым появлением упорных интенсивных жгучих или стреляющих болей в нижних конечностях, которые усиливаются в ночное время и в состоянии покоя. Характерной является кожная гиперестезия, когда легкое прикосновение (простыня, одежда) к коже вызывает острый дискомфорт. Обычно наблюдается симметричное поражение стоп и голеней по типу «носков». Постоянная выраженная боль приводит к депрессии, бессоннице, похуданию, анорексии. Вместе с тем при неврологическом осмотре нередко выявляются лишь умеренно выраженные сенсорные нарушения. Вегетативные расстройства для ОБН не характерны. Данный вид нейропатии спонтанно разрешается в срок от 6 до 18 мес.

Проксимальная моторная нейропатия (ПМН) (диабетическая амиотрофия, феморальная нейропатия, диабетическая миелопатия, сакральная плексопатия, синдром Брунс—Гарланда и др.) в типичных случаях наблюдается у лиц с СД2 в возрасте 50–60 лет и может ассоциироваться с быстрой потерей массы тела и неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена. Характерно возникновение острой интенсивной колющей боли в бедре с быстрым развитием гипотрофии четырехглавой мышцы бедра и ослаблением коленного рефлекса. У половины больных поражение затрагивает только одну конечность. У другой части больных аналогичная симптоматика развивается через 1–2 мес. с противоположной стороны. На фоне поддержания адекватного гликемического контроля ПМН медленно регрессирует: снижение интенсивности болей происходит через 3–4 мес., а через 6–12 мес. болевой синдром полностью купируется. Для восстановления коленных рефлексов и мышечной силы в пораженной конечности обычно требуется 1–3 года.

Фокальные расстройства (монойропатии) у больных СД встречаются достаточно редко (примерно у 1 % пациентов) и характеризуются поражением отдельных нервов вследствие ишемии или микрогеморрагии (краниальная и торакоабдоминальная нейропатия), а также сдавления нерва в физиологически узких пространствах (компрессионная или туннельная нейропатия).

Краниальная нейропатия — поражение черепных нервов. Из черепных нервов у лиц с СД чаще других нарушается функция глазодвигательного нерва (III пара), который иннервирует глазодвигательные мышцы за исключением бо-

ковой прямой и верхней косой. Парез глазодвигательного нерва у $1/2$ больных начинается с появления внезапной интенсивной боли в лобной области или в глазнице и развитием через 1–7 дней диплопии, офтальмоплегии, птоза при отсутствии мидриаза. Поражаться может любая из глазодвигательных мышц, иннервируемых III парой, за исключением мышцы, суживающей зрачок (расширение зрачка свидетельствует о вторичном нарушении функции нерва вследствие компрессии аневризмой или опухолью). Так же часто нарушается функция отводящего нерва (VI пара), иннервирующего боковую прямую мышцу глаза (двигает глазное яблоко кнаружи), что сопровождается диплопией с расхождением предметов по горизонтали, нарушением отведения глазного яблока в сторону, сходящимся косоглазием. Вовлечение в патологический процесс блоковидного нерва (IV пара), иннервирующего верхнюю косую мышцу глаза (двигает глазное яблоко вниз), наблюдается достаточно редко и проявляется диплопией при взгляде вниз (при спуске по лестнице).

Как и другие мононейропатии, поражение черепных нервов наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих СД2 с плохим гликемическим контролем. При нормализации углеводного обмена в большинстве случаев в течение 3 мес. наблюдается обратное развитие нарушений.

Торакоабдоминальная нейропатия (ТАН) (трункальная нейропатия, диабетический псевдовисцеральный синдром, острая грудная сенсорная радикулопатия) встречается редко, главным образом, у лиц в возрасте 50 лет и старше с длительно протекающим СД. У половины больных возникновению ТАН предшествует быстрая потеря массы тела. Проявляется внезапно или постепенно возникшей одно- или двусторонней острой, жгучей болью в грудной клетке и спине или животе с потерей чувствительности в соответствующем дерматоме, что наводит на мысль о корешковом синдроме. Характерны дизестезии, парестезии, гиперестезии. Иногда такие боли могут приводить к диагностическим ошибкам и способствовать неправильной постановке диагноза «инфаркт миокарда» или «острый живот», особенно в тех случаях, когда нет потери кожной чувствительности в соответствующем дерматоме. Поражение моторных волокон нерва может приводить к ослаблению брюшных мышц и формированию грыж передней брюшной стенки. В некоторых случаях ТАН может рецидивировать.

Компрессионная нейропатия (фокальные поражения периферических нервов) у больных СД наблюдаются значительно чаще, чем в общей популяции. Наиболее характерны повреждения срединного и локтевого (синдром карпального канала), большеберцового нервов и, реже, наружного кожного нерва бедра.

Диабетическая вегетативная нейропатия (ДВН) выявляется примерно у $1/3$ пациентов с СД2 и у $1/4$ больных СД1 и проявляется различными висцеральными и нейроэндокринными нарушениями (табл. 1.25).

Диагностика. Диагностику ДН включает три этапа: 1) оценку субъективных клинических симптомов; 2) проведение неврологического осмотра с применением простых и доступных методов исследования; 3) уточнение (при необходимости) диагноза с помощью более сложных инструментальных и морфологических методов исследований.

Большое значение для диагностики ДН имеет правильный сбор жалоб и анамнеза, что позволяет не только выявить признаки ДН, но и определить характер (моторные, сенсорные или вегетативные) нарушений.

Таблица 1.25

Клинические проявления диабетической вегетативной нейропатии

Виды нарушений	Клинические проявления
Сердечно-сосудистые	Ортостатическая гипотензия Тахикардия покоя Безболевая ишемия и инфаркт миокарда Внезапная смерть Удлинение интервала QT
Гастроинтестинальные	Нарушение моторики пищевода Гастропарез Пилороспазм Диабетическая энтеропатия (диарея) Снижение перистальтики кишечника (запоры) Диабетическая холецистопатия (снижение сократимости желчного пузыря) Аноректальная дисфункция (недержание кала)
Мочеполовые	Диабетическая цистопатия (нарушение чувствительности и атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора) Импотенция и нарушения эякуляции у мужчин Уплотнение вагинальных складок, диспареуния у женщин
Терморегуляционные	Гипергидроз Дистальный ангидроз
Вазомоторные и зрачковые	Вазоконстрикция или вазодилатация Нейропатические отеки Миоз, нарушение дилатации зрачка
Нейроэндокринные	Снижение секреции панкреатического полипептида, соматостатина, мотилина, норадреналина Усиление секреции гастрина, предсердного натрийуретического пептида Нарушение секреции контринсулярных факторов (бессимптомная гипогликемия)

Учитывая, что ДН может иметь стертую симптоматику, при опросе больного врачу рекомендуется активно и целенаправленно выяснять жалобы пациента. Так, для выявления моторной нейропатии необходимо спросить у больного, испытывает ли он трудности при вставании со стула, поднятии предметов и удержании их в руках, при ходьбе и подъеме по лестнице, бывают ли у него ночные судороги в мышцах. Надо помнить о том, что выраженные, а также асимметричные моторные нарушения не характерны для ДН и требуют уточнения диагноза.

Для выявления сенсорной нейропатии следует уточнить, бывают ли у больного трудности в распознавании предметов наощупь, шаткость походки; беспокоит ли боль (тупая, острая колющая, жгучая, от прикосновения) в конечностях; есть ли чувство онемения, покалывания, «ползания мурашек» или жжения в дистальных участках нижних конечностей. В случае положительного ответа на некоторые вопросы необходимо уточнить локализацию нарушений. Для ДСП характерно появление симметричных сенсорных нарушений в дистальных участках нижних конечностей с последующим распространением на проксимальные отделы ног и на руки. Типичным проявлением диабетической амиотрофии и компрессионной мононейропатии является асимметричность сенсорных и мо-

торных нарушений, которая может соответствовать области иннервации какого-либо периферического нерва. Важно отметить, что общая мышечная слабость, утомляемость и диффузные нарушения чувствительности не характерны для ДН и требуют исключения других причин (системные заболевания, неопластический процесс и т. д.)

Для оценки функции вегетативной нервной системы требуется выяснить, беспокоят ли больного головокружения или обмороки при вставании, затруднения при мочеиспускании, потливость во время еды, ослабление и уменьшение длительности эрекции, имеются ли проблемы со стулом.

Неврологический осмотр больных СД с использованием простых и доступных методик должен периодически проводиться эндокринологом, с учетом того, что отсутствие субъективной симптоматики не позволяет исключить наличие субклинической формы ДН. При проведении осмотра врач может выявить сухую, с шелушением и трещинами кожу на дистальных участках ног, что характерно для вегетативной нейропатии. Снижение глубокой (проприоцептивной) чувствительности проявляется ослаблением или потерей суставного чувства, которое можно обнаружить при пассивном сгибании в пястно-фаланговых или голеностопном суставах, а также ослаблением ахиллового рефлекса, определяемого с помощью неврологического молоточка.

Из рутинных методов неврологического исследования различных видов чувствительности наиболее доступными и информативными являются оценка вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона или биотензиометра и тактильной чувствительности с помощью монофиламентов.

Исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона проводится в сидячем или лежачем положении больного. Камертон легким ударом приводится в состояние вибрации и ножка его прикладывается к участкам выступа костей дистальных участков нижних конечностей. При этом больного просят закрыть глаза и сообщить о моменте прекращения вибрации камертона. На шкале камертона отмечается уровень, которому соответствует окончание ощущений пациентом вибрации. Сниженными считаются показатели при пороге вибрационной чувствительности ниже 6 баллов (по восьмибалльной шкале).

Другим методом исследования вибрационной чувствительности является биотензиометрия, которая проводится с помощью специального прибора — биотензиометра, определяющего порог вибрационной чувствительности в единицах напряжения электрического тока — вольтах.

Для определения тактильной чувствительности используются монофиламенты Semmes-Weinstein, которые представляют собой тонкие нейлоновые нити различного калибра, градуированные по степени давления, оказываемого согнутой нитью при соприкосновении с поверхностью кожи. Наиболее часто используется 10 г монофиламента (5,07 мм). Врач последовательно прикасается концом монофиламента к различным участкам кожи (обычно к подошвенной поверхности стоп и пальцев) обследуемого, оказывая давление до сгибания монофиламента и выявляет зоны гипестезии. Данный метод не является высокочувствительным и не позволяет выявить ранние стадии нейропатии, однако это простой и доступный способ скрининга больных с ДН и выраженными сенсорными нарушениями, имеющими высокий риск язвенного поражения стоп.

Температурную чувствительность можно оценить с помощью поочередного прикладывания к кожным покровам предметов с высокой и низкой теплопроводностью. Для этой цели обычно используется специальный цилиндр, одна часть которого выполнена из металла, а другая — из пластмассы. Характерным для ДН является наличие на коже стоп и голеней зон температурной гипестезии.

Для выявления ДН у большинства больных достаточно проведения вышеперечисленных диагностических методов. Лишь в некоторых случаях используются более сложные методы диагностики ДН. Электронеуромиография позволяет определить характер и степень нарушения функции отдельно взятых периферических нервов. Несмотря на высокую точность исследования, метод не нашел широкого применения в клинической практике в связи с его сложностью и сравнительно высокой стоимостью. Еще реже проводится биопсия кожи с фрагментами нерва.

Для выявления ДВН используется ряд стандартных функциональных тестов.

Проба Вальсальвы. Больной, находясь в горизонтальном положении, при зажатом носе дует в трубку, соединенную с манометром против давления 40 мм рт. ст. в течение 15 с с регистрацией ЭКГ во время и в течение 10–15 с после пробы. Пробу повторяют 2 раза с интервалом в 1 мин. По ЭКГ определяют минимальные и максимальные значения интервалов $R-R$ и вычисляют отношение $R-R_{\max}/R-R_{\min}$.

Проба с глубоким дыханием. Больной совершает 6 глубоких вдохов и выдохов за 1 мин с одновременной регистрацией ЭКГ. Для расчета определяют $R-R_{\max}$ и $R-R_{\min}$, вычисляют $ЧСС_{\max}$ и $ЧСС_{\min}$ по формуле $ЧСС = 60/R-R$ (с) и рассчитывают разницу между ними.

Ортостатическая проба. У больного с наложенными на конечности ЭКГ-электродами после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении измеряется уровень АД, после чего пациент без резких движений встает. Запись ЭКГ проводится непосредственно перед вставанием и в течение 1 мин в вертикальном положении больного. Уровень АД измеряется каждую минуту на протяжении 5–10 мин после вставания. По ЭКГ определяют 15-й и 30-й интервалы $R-R$ после вставания и рассчитывают отношение $R-R_{30'}/R-R_{15'}$.

Показатели, выявленные с помощью проб Вальсальвы, с глубоким дыханием и значения $R-R_{30'}/R-R_{15'}$ во время ортостатической пробы отражают дисфункцию парасимпатического, а изменение систолического АД при изменении положения тела — симпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 1.26).

Таблица 1.26

Показатели функции вегетативной нервной системы в норме и при патологии

Оценка показателей	ПНС			СНС
	Вальсальвы	Ортостатическая	С глубоким дыханием	Ортостатическая
	$R-R_{\max}/R-R_{\min}$, у. е.	$R-R_{30'}/R-R_{15'}$, у. е.	$ЧСС_{\max}-ЧСС_{\min}$, уд/мин	АДС гориз.- АДС верт., мм рт. ст.
Норма	$\geq 1,21$	$\geq 1,04$	≥ 15	$N \leq 10$
Пограничные значения	1,11—1,20	1,01—1,03	11—14	11—29
Патология	$\leq 1,10$	$\leq 1,0$	≤ 10	≥ 30

Обозначения: ПНС — парасимпатическая нервная система; СНС — симпатическая нервная система.

Лечение. В настоящее время не существует фармакологических препаратов, эффективно излечивающих или надежно предупреждающих развитие ДН. Вместе с тем ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития ДН и ее вторичных осложнений (язвенного поражения стоп, остеоартропатии).

Современная терапия ДН включает:

- достижение и поддержание компенсации сахарного диабета;
- патогенетическую терапию;
- симптоматическую терапию.

Первые две составные части лечения у больных с сенсомоторной и вегетативной нейропатией совпадают.

Достижение адекватного контроля углеводного обмена предупреждает прогрессирование необратимых форм ДН и способствует восстановлению функций периферической нервной системы при обратимых формах ДН (Балаболкин М. И., 2000; Дедов И. И., Фадеев В. В., 1998; Котов С. В. [и др.], 2000; Malik R. A., 1997). Завершение в последнее десятилетие двух крупномасштабных многоцентровых контролируемых исследований больных СД1 (DCCT — The Diabetes Control and Complication Trial) и СД2 (UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study) доказали высокую эффективность поддержания компенсации диабета в предупреждении развития и прогрессирования ДН. Так, согласно результатам DCCT, интенсивная инсулиноterapia у больных СД1 снижала развитие ДН за 5 лет на 64 %. Показатели проводимости по нервному волокну у пациентов с ДН улучшались на 44 %, а вегетативная функция — на 53 % при интенсивном лечении СД1 и ухудшались при его традиционном лечении. Следует подчеркнуть, что достижение адекватного гликемического контроля является залогом успешного применения других патогенетических и симптоматических средств лечения ДН.

Патогенетическая терапия ДН включает назначение препаратов альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В и некоторых вазоактивных препаратов.

Альфа-липоевая кислота (эспа-липон, тиоктацид, тиогама, берлитион) оказывает антиоксидантное действие, повышает усвоение глюкозы нервной тканью, улучшает эндоневральный кровоток и восстанавливает уровень АТФ, уменьшая дефицит энергии в нейронах, усиливает выделение факторов роста нерва и снижает гликирование белков, что приводит к существенному улучшению нарушенных функций периферических сенсорно-моторных и вегетативных нервов (Балаболкин М. И., 2000; Ziegler D., Gries F. A., 1997). Начинают лечение больных ДН с внутривенного капельного введения препарата в дозе 600 мг, разведенного в 50–200 мл физиологического раствора в течение 30–60 мин 1 раз в день на протяжении 2–4 недель. В дальнейшем переходят на пероральный прием препарата по 300–600 мг/сут 1 раз в день в течение 2–3 мес.

Положительное действие на течение ДН (улучшение чувствительности, уменьшение болевых ощущений и др.) оказывают витамины группы В (Балаболкин М. И., 2000; Котов С. В. [и др.], 2000). В настоящее время широко используется препарат бенфогамма (бенфотиамин) — жирорастворимая форма тиамин (витамина В₁), биодоступность которого в 5–7 раз выше, чем у водорастворимого тиамин. Бенфогамма назначается по 150 мг (1 драже) 1–2 раза в день в течение 1–2 мес.

Комбинированным препаратом витаминов группы В является мильгамма, выпускаемая в виде драже и раствора для инъекций. Мильгамма в драже состоит из 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин. Инъекционная форма мильгам-

мы содержит 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианкобаламина и 20 мг лидокаина. Рекомендуется начинать лечение ДН с инъекционной формы мильгаммы: препарат вводится внутримышечно по 2 мл (1 ампула) 1 раз в день в течение 1–2 недель. Затем переходят на пероральный прием мильгаммы в дозе по 1 драже 3 раза в день на протяжении 4–6 недель и более.

Из вазоактивных препаратов больным с ДН рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов, нитратов и ингибиторов АПФ, дипиридамола, трентала (Балаболкин М. И., 2000; Богданов Э. И. [и др.], 2000; Котов С. В. [и др.], 2000), однако их клиническая эффективность пока не доказана. В последние годы активно изучается возможность применения целого ряда препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза ДН (ингибиторы альдозоредуктазы, препараты миоинозитола, L-карнитин, гамма-линоленовая кислота, аналоги адренокортикотропного гормона, фактор роста нерва), но эффективность их применения у больных ДН в настоящее время до конца не изучена (Apfel S. C., 1999; Narati Y., 1996).

Симптоматическая терапия болевых форм ДН остается одной из наиболее сложных как для врачей, так и для пациентов. С одной стороны, лечение болевого синдрома при ДН нередко оказывается недостаточно эффективным. Часто возникает необходимость последовательного применения препаратов различного действия, что объясняется особенностями патогенетических механизмов развития болевого синдрома у каждого конкретно взятого больного. С другой стороны, болевой синдром может быть весьма выраженным и нередко приводит к инвалидизации больного.

Для улучшения настроения и психологического состояния пациента с ОБН перед началом лечения врачу следует разъяснить, что тяжелая боль во многих случаях спонтанно прекращается в течение нескольких месяцев. С целью устранения или снижения выраженности болевого синдрома у больных ДН используются препараты разных фармакологических групп (табл. 1.27).

Анальгетики (анальгин, баралгин, темпалгин и др.) могут оказать положительный эффект лишь при легких формах болевой нейропатии и применяются редко. Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, аспирин и др.) у больных СД не рекомендуется применять длительное время из-за возможного нефротоксического действия.

Симптоматическая терапия больных с ДВН определяется характером и выраженностью тех или иных висцеральных нарушений.

При *ортостатической гипотензии* показана диета с повышенным содержанием поваренной соли и увеличение потребления жидкости (кроме лиц с сердечной недостаточностью и нарушением функции почек); поднятие головного конца кровати на 20–30 см. С целью ограничения депонирования крови в нижних конечностях рекомендуется ношение специальных эластичных чулок. Из медикаментозных средств назначается минералокортикоид флудрокортизон (кортинеф) по 0,1–0,5 мг в день 2–3 раза в неделю в сочетании с препаратами калия (профилактика гипокалиемии). В некоторых случаях положительный эффект оказывают дигидроэрготамин, индометацин, эфедрин или анаприлин. При нейропатическом гастропарезе показано назначение церукала или мотилиума по 10–20 мг 3–4 раза в день и цизаприда – по 10 мг 3 раза в день. Хороший эффект оказывает прием антибиотика эритромицина по 250 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней, воздействующего на рецепторы мотилина – специфического белка, стимулирующего перистальтику желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1.27

Лекарственные средства, используемые для лечения болевого синдрома у больных ДН

Препарат	Начальная доза	Поддерживающая доза	Примечания
Трициклические антидепрессанты			
Амитриптилин	10 мг перед сном	20—150 мг перед сном	Седативный эффект, ортостатическая гипотензия, антихолинергическое действие, тахикардия. Дозу повышать и отменять постепенно (1—2 раза в неделю). Более эффективен при болях жгучего характера
Дезипрамин Нортриптилин	10—25 мг перед сном	20—150 мг перед сном	Обладают меньшими побочными эффектами, чем амитриптилин. Лучший результат при разделении дозы препарата на несколько приемов
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина*			
Дулоксетин	60 мг на 1 прием	60—120 мг на 1—2 приема	Головокружение, сухость во рту, тошнота, запор, нарушения сна (сонливость или бессонница), головная боль, возможен синдром отмены
Пароксетин	20 мг на 1 прием	20—40 мг на 1 прием	Бессонница, тревожность, снижение либидо, анорексия
Противосудорожные препараты			
Карбамазепин	100 мг на 1 прием	400—1200 мг на 3—4 приема	Рекомендуется периодический контроль лейкоцитарной формулы и оценка функции печени
Вальпроат натрия	500 мг на 2 приема	500—750 мг на 2—3 приема	Прибавка в весе, временное выпадение волос, тремор, тошнота, диарея, редко тромбоцитопения
Клоназепам	0,25 мг на 2—3 приема	0,5—1 мг на 2—3 приема	Эффективен при дизестезии (синдроме беспокойных ног)
Габапентин	300—900 мг на 1—3 приема	900—3600 мг на 3 приема	Сонливость, атаксия, головокружение, утомление, тошнота и/или рвота
Другие средства			
Мекситил	150—200 мг на 2 приема	200—300 мг на 3 приема	Тошнота, рвота, изжога (лучше принимать с антацидами или с пищей), тремор, кратковременная потеря памяти, повышенная нервная возбудимость
Клофелин	0,075 мг на 1 прием	0,15—0,2 мг на 3 приема	Часто седативный эффект, сухость во рту
Трамал	50 мг на 2—3 приема	50—100 мг на 3—4 приема	Эффективен лишь в некоторых случаях
Капсаицин (мазь)	0,075 % местно на болезненную область	—	Может быть жжение и усиление болей в первые несколько дней от начала лечения

* Только дулоксетин.

При *нейропатической энтеропатии (диарее)* назначается тетрациклин по 250 мг 2–4 раза в день или эритромицин по 250 мг 3–4 раза в день (курс 5–7 дней). При недостаточном эффекте используется имодиум (лоперамид) по 2 мг 3–4 раза в день.

У больных с *эректильной дисфункцией* при необходимости активного лечения перед половым актом рекомендуется прием или интракавернозное введение папаверина или препаратов простагландина Е (каверджект, альпростадил), использование вакуумного эректора или жестких протезов, имплантируемых во время операции.

При синдроме *нейрогенного мочевого пузыря* проводится мануальный надлобковый тренинг по Креде в сочетании (при необходимости) с приемом антихолинэстеразных препаратов (прозерина, калимина). В некоторых случаях положительный эффект оказывает α_1 -адреноблокатор празозин, уменьшающий внутриуретральное сопротивление току мочи, особенно у лиц с сопутствующей гиперплазией предстательной железы, который назначается в дозе 1–5 мг/сут. Празозин должен назначаться с осторожностью в связи с риском развития или усиления ортостатической гипотензии. При малой эффективности указанных мероприятий прибегают к периодической (2–3 раза в день) катетеризации мочевого пузыря, выполняемой врачом, а после обучения – самим пациентом.

Уменьшить значительную *потливость во время еды* можно с помощью холинолитиков (про-бантин), принимаемых за 30 мин до еды.

Очевидно, что проблема диабетических поражений периферической нервной системы, несмотря на большую клиническую значимость, далека от разрешения. На наш взгляд, привлечение к этой проблеме внимания эндокринологов и врачей смежных специальностей (терапевтов, хирургов, невропатологов и др.) наряду с дальнейшим изучением патогенеза и разработкой новых подходов к лечению ДН, позволит существенно улучшить оказание медицинской помощи больным СД.

Диабетические макроангиопатии

Диабетические макроангиопатии – это атеросклеротическое поражение артерий крупного, среднего и малого калибра у больных сахарным диабетом. Появление специального термина для обозначения атеросклероза у лиц с диабетом обусловлено ранним его развитием и злокачественным течением. Так, при одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных СД развивается вдвое быстрее, чем у людей без нарушений углеводного обмена.

Патогенез. Одной из наиболее распространенных теорий, подтвержденных экспериментально, является гипотеза «реакция на повреждение». Суть ее состоит в том, что эндотелиальные клетки, подвергаясь длительным воздействиям, утрачивают способность нормально функционировать. В последующем субэндотелиальные слои начинают испытывать воздействие различных химических веществ, находящихся в плазме в большой концентрации: холестерина, триглицеридов, гомоцистеина и др. В местах накопления химических веществ происходит агрегация и адгезия тромбоцитов, высвобождающих митогенные факторы, начинается пролиферация гладкомышечных клеток. Процесс усиливается при гиперлипидемии. Макрофаги накапливают липиды. Повторные травмы ведут к прогрессирующему повреждению и утолщению интимы. Эта теория хорошо ил-

люстрирует микротромбозы, в меньшей степени поясняет участие холестерина и липопротеидов в атерогенезе.

К другим теориям патогенеза атеросклероза относится так называемая «моноклональная» гипотеза атеросклероза, выдвинутая американским исследователем Э. Бендиттом [и др.] в 1988 г. Атеросклероз ими представлен как неопластический процесс, возникающий в результате соматической мутации в ГМК артерий по типу доброкачественных лейомиом. В качестве доказательства приводится пример, что во многих атеромах пенистая клетка — это потомство одной клетки-предшественницы. Мутагенами могут являться окисленные производные холестерина, гетероциклические соединения, растворимые в липидах вирусы. Участие вирусов в патогенезе атеросклероза в последние годы обсуждается во многих работах. Получены включения гена JE1 в цитомегаловирусе и вирусные антигены р70 в глубоких слоях аорты, которые провоцируют иммунное воспаление.

В научной литературе обсуждается вклад в атеросклеротический процесс вирусных и бактериальных агентов, однако этот факт не получил всеобщего признания. Одной из последних теорий патогенеза атеросклероза является теория о том, что не холестерин повинен в развитии атеросклероза, а внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот, поступление которых блокируется каким-то неизвестным белком. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении.

Главенствующей теорией атеросклероза до недавнего времени была инфилтративная теория ученых академика Н. Н. Аничкова и С. Халатова (1913). Главный постулат этой теории — без холестерина нет атеросклероза.

Современная теория атеросклероза, принятая в нашей стране, не отменяет предшествующую, но существенно ее дополняет и усовершенствует.

Автором так называемой «аутоиммунной теории» атерогенеза и концепции модифицированных липопротеидов является А. Н. Климов (1984). Основные положения этой теории сводятся к следующему: первоначально происходит накопление в крови атерогенных липидов, далее происходит образование аутоантител на эти атерогенные ЛП с последующим формированием в крови иммунных комплексов: ЛП-аутоантитело. Иммунные комплексы фиксируются в стенке сосуда. С этого момента собственно и начинается развитие атеросклероза. Позже в пораженной сосудистой стенке появляются вторичные аутоантигены.

Принимая во внимание эту теорию, следует помнить, что атерогенными являются липиды модифицированные. Модифицированные липиды образуются вследствие многих реакций, происходящих в организме. Так, возникают гликозилированные липопротеиды при СД, перекисные липопротеиды, липопротеиды, возникающие как продукты ограниченного протеолиза их самих. К модифицированным липидам относятся комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами, а также агрегированные ЛП, комплексы «липопротеид-антиген» — антитело и т. д.

Выяснено, что антиген — это ЛП с плотностью менее 1,063 г/мл, обогащенный продуктами перекисного окисления липидов. Модифицированные ЛП захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы: макрофагами, купферовскими клетками печени, звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, ретикулоэндотелиальными клетками селезенки, в результате в клетках накапливается этерифицированный холестерин. Иммунные комплексы, в частности ЛПНП-иммуноглобулин G, поглощаются макрофагами, которые превращаются в пенистые клетки.

Иммунный комплекс ЛП—антитело является атерогенным, так как вызывает повреждение эндотелиального покрова и способствует отложению ЛПНП в интиму.

Таким образом, холестериновая теория Н. Н. Аничкова, которая существует уже 70 лет, дополнена и может быть представлена следующими положениями:

1. За развитие атеросклеротического процесса ответственны липопротеиды.
2. ЛПНП и ЛПОНП атерогенны.
3. ЛПВП защищают от развития атеросклероза.
4. Модифицированные ЛПНП и ЛПОНП ответственны за атерогенез.

Однако вопрос о том, разовьется ли атеросклероз, зависит не столько от уровня общего холестерина, сколько от его распределения по фракциям. Выявлено, что у больных ИБС значительно меньше холестерина ЛПВП, в связи с чем было предложено определять коэффициент атерогенности, который равен отношению разности между общим холестерином и холестерином ЛПВП к холестерину ЛПВП. У здоровых он равен 3—4, у больных — 5—6.

Исследования показали, что антиатеросклеротическое действие ЛПВП связано со следующими факторами:

- проникновением их через систему адвентиции и способностью уносить внеклеточные отложения холестерина;
- высокой способностью утилизировать липиды, содержащие ТГ (т. е. ЛПОНП);
- способностью задерживать образование перекисно-модифицированных ЛПНП;
- способностью стимулировать образование простаглицина и задерживать агрегацию тромбоцитов;
- способностью тормозить пролиферацию ГМК;
- способностью угнетать синтез гликозаминогликанов ГМК.

Концепция свободно-радикального окисления липидов не противоречит, а лишь дополняет представленную теорию: накапливающиеся свободные радикалы (молекулы или фрагменты молекул, имеющие на внешней орбитали неспаренный электрон) способствуют накоплению активных форм кислорода (супероксидный анион-радикал кислорода, гидроксил-радикал НО, пероксид водорода H_2O_2 и др.) и развитию гипероксидемии.

При алиментарной гиперхолестеринемии, существующей на фоне резкого снижения активности антиоксидантных ферментов, в гепатоцитах происходит увеличение скорости образования активных форм кислорода; через каскад реакций блокируется микросомальная 7α -гидроксилаза, увеличивается содержание холестерина в плазме. В условиях накопления свободных радикалов гепатоциты могут секретировать ЛПОНП, включая окисленные липиды. Результатом накопления продуктов окисления служит появление модифицированных ЛПНП, что ведет к высокой вероятности проникновения их в стенку артерии. Далее происходит накопление липоперекисей, интенсификация свободно-радикальных процессов. Образующиеся гидрокислоты усиливают миграцию ГМК, стимулированную тромбоцитарным рост-фактором.

Патогенез атеросклероза трудно рассматривать без представления клеточно-молекулярных аспектов. Развитие атеросклероза в свете клеточно-молекулярной биологии представлено исследованиями В. А. Нагорнева [и др.] (1991).

Основные положения клеточно-молекулярной теории сводятся к следующему:

1. Модификация ЛПНП (преимущественно, апо-В-содержащих ЛП).
2. Накопление ЛП, преимущественно содержащих холестерин.
3. Развитие фиброзной покрышки (за счет пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов).
4. Проникновение в интиму клеток воспаления (макрофагов и Т-лимфоцитов).

Кровеприсходящие клетки (моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты) в присутствии медиаторов воспаления — цитокинов, факторов роста и других активных веществ — могут пролиферировать. Так, тромбоцитарный фактор роста, выделяемый тромбоцитами, является митогеном для ГМК; интерлейкин-1, секретируемый макрофагами, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Интерлейкин-1 меняет поверхностные свойства эндотелия, способствуя адгезии моноцитов и лимфоцитов к эндотелию, а также способствует миграции указанных клеток в сосудистую стенку.

Новые методические подходы к изучению строения субэндотелиального слоя интимы показали, что при атеросклерозе разобщены контакты звездчатых и округлых клеток, создающих целостность эндотелия (Рехтер М. Д., 1991). Полученные с помощью методов молекулярной биологии данные позволяют рассматривать атеросклероз как хронический воспалительный процесс. Глеющему воспалению в атеросклеротических бляшках могут способствовать окисленные липопротеиды. Другими факторами, способствующими воспалению, являются вирусы, хламидии, аутоантигены.

Активированные Т-клетки секретируют в бляшках γ -интерферон, который нарушает синтез коллагена, а ГМК и активированные макрофаги выделяют ферменты, ослабляющие соединительнотканную основу фиброзной капсулы, способствуя ее разрыву и образованию тромба. При отсутствии тромбоза атеросклероз можно считать доброкачественным заболеванием, так как именно острый тромбоз, возникающий в месте разрыва атеросклеротической бляшки, приводит к нестабильной стенокардии и инфаркту миокарда.

Риск разрыва бляшки определяется прежде всего ее составом и структурой, а не степенью стеноза артерии. Склонность к разрыву определяют консистенция ее ядра, толщина фиброзного покрытия и воспаление. Разрыв бляшки происходит в слабых участках, испытывающих гемодинамический и биохимический стресс, т. е. уязвимость бляшки зависит от внутренних и внешних причин.

Пусковыми механизмами разрушения бляшки являются резкие подъемы артериального давления при физической нагрузке и воздействии холода, влияние никотина и спазм артерии. После разрыва бляшки процесс тромбообразования зависит от состава разрушенной бляшки, активности фибринолитических ферментов и активации тромбоцитов.

У больных сахарным диабетом злокачественному течению атеросклероза способствуют гликирование липопротеидов и их перекисная модификация, что вызывает существенное увеличение их атерогенности, а также склонность к гиперкоагуляции. Поражению органов-мишеней также способствует сочетание макро- и микроангиопатий, которое значительно ухудшает перфузию тканей и затрудняет образование коллатералей.

Клиника. В начальной стадии течение атеросклероза скрытое. В связи с этим понятно выделение А. Л. Мясниковым доклинического периода атеросклероза. В этот период возможны изменения на биохимическом уровне. В плазме

крови определяются три основных класса липидов: холестерина и его эфиров, триглицеридов, фосфолипидов. Большое клиническое значение имеет определение в крови ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП. Полученные результаты оценивают по уровню холестеринового коэффициента: это отношение суммы холестерина ЛПНП и ЛПОНП к холестерину ЛПВП. Можно рассчитывать этот коэффициент и по другой формуле: отношение разности между общим холестерином и холестерином ЛПВП к холестерину ЛПВП. У здоровых мужчин 30 лет он равен 2,5, у мужчин в возрасте 40–60 лет без симптомов ИБС — 3–3,5. У больных ИБС коэффициент атерогенности достигает 4–6.

В период клинических проявлений аспекты атеросклероза рассматриваются как основные прямые последствия в виде:

- ишемической болезни сердца — стенокардии, инфаркта миокарда, атеросклеротического кардиосклероза, внезапной смерти;
- ишемической болезни мозга — острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), ишемической энцефалопатии;
- ишемической болезни органов брюшной полости;
- атеросклероза почечных артерий;
- ишемической болезни конечностей.

В клинике диабетических макроангиопатий наибольшее значение имеют ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и острые нарушения мозгового кровообращения.

Ишемическая болезнь сердца. Самой частой причиной ИБС служит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Происходит сужение артерий, уменьшается кровоток, возникает ишемия миокарда. Неадекватное снабжение миокарда кислородом и питательными веществами приводит к нарушению важнейших функций: механической, биохимической и электрофизиологической.

Преходящая ишемия проявляется у больных приступами стенокардии, продолжительные приступы ишемии могут привести к появлению некроза участка миокарда. Типичным симптомом при ИБС является стенокардитический приступ. При этом больной жалуется на дискомфорт или боль за грудиной различной интенсивности. Боль носит возрастающе-убывающий характер, усиливается при физической нагрузке, стрессе, воздействии холодного воздуха. Типична иррадиация боли в левую руку, левое плечо. Купирование боли происходит в течение 5 мин сублингвальным приемом нитроглицерина.

При объективном осмотре обычно во время приступа стенокардии можно выявить небольшую тахикардию, признаки вегетативной лабильности, смещение границ относительной сердечной тупости влево, при аускультации 1 тон на верхушке может быть ослаблен, во II межреберье справа — акцент 2 тона.

Помогает верификации диагноза электрокардиографическое исследование: будет регистрироваться смещение сегмента *ST* и инверсия зубца *T*. В сомнительных случаях проводят регистрацию ЭКГ при физических нагрузках, суточное мониторирование. Проведение ультразвукового исследования позволяет косвенно подтвердить ИБС, в частности выявляют зоны гипо-, акинезии, поражение клапанного аппарата и т. д.

Для изучения стенозов коронарных артерий используют инвазивный метод — коронарографию. Более подробное описание ИБС приводится в литературе, специально посвященной этой теме.

У лиц с сахарным диабетом имеется ряд особенностей течения ишемической болезни сердца. У этих пациентов велика частота безболевых форм ИБС и инфаркта миокарда, что объясняют наличием диабетической нейропатии. Это обуславливает необходимость не только контроля гликемии, но и регистрации ЭКГ при любых «трудно объяснимых» ухудшениях состояния этих больных. Кроме того, у лиц с сахарным диабетом должно максимально широко использоваться суточное мониторирование ЭКГ в целях выявления безболевой ишемии.

У больных сахарным диабетом ИБС выявляется с одинаковой частотой у женщин и мужчин во всех возрастных группах, инфаркт миокарда у них развивается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, часто имеет осложненное, рецидивирующее течение. Госпитальная летальность от инфаркта миокарда у пациентов с диабетом в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Атеросклероз артерий нижних конечностей. При этом заболевании больные предъявляют жалобы на «перемежающую хромоту», которая проявляется во время нагрузки в виде усталости, приступообразной боли, судорог в голенях, обычно проходящих в покое. Прогрессирование атеросклеротического процесса приводит к появлению указанных симптомов в покое. Боли в покое проявляются симптомами интенсивного жжения в стопе и могут сопровождаться нарушением чувствительности и движения.

Объективное обследование: отличительным признаком является ослабление или исчезновение пульса на тыльной артерии стопы, бледность нижних конечностей при возвышенном положении конечности, утолщение ногтей, выпадение волос, атрофия кожи. Кожа на ноге холодная, дряблая, отмечается гипотрофия конечности, возможно развитие гангрены. При аускультации можно выслушать сосудистые шумы вследствие турбулентности кровотока в аневризматических и стенотически измененных артериях.

Острая ишемия конечности проявляется синдромом «5 P»: *Pulselessness, Pain, Pallor, Paresthesia, Paralysis* (отсутствие пульса, боль, бледность, нарушение чувствительности и двигательных функций). При доплеровском исследовании выявляют стенозы, оценивают состояние коллатералей.

Профилактика и лечение. Профилактика диабетических макроангиопатий основана на трех лечебных мероприятиях: лечении артериальной гипертензии с достижением целевого уровня АД не выше 130/80 мм рт. ст., гиполипидемической терапии и строгой компенсации углеводного обмена.

Антигипертензивная терапия может проводиться любыми препаратами, за исключением неселективных β -адреноблокаторов и больших доз тиазидных диуретиков. Выбор препарата или комбинации препаратов определяется как их эффективностью в отношении снижения АД у конкретного больного, так и сопутствующей патологией (хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия и т. д.).

Гиполипидемическая терапия включает диетические мероприятия (исключение продуктов, богатых холестерином, — печени, икры, жирного мяса; замену животных жиров на растительные; преимущественное употребление рыбных блюд, нежирных молочнокислых продуктов, растительной клетчатки), повышение физической активности и медикаментозную терапию. Медикаментозное лечение проводится статинами (симвастатин, ловастатин, аторвастатин, розувастатин и т. д.) или фибратами (фенофибрат, гембифрозил). Статины и фибраты можно сочетать с секвестрантами желчных кислот или ингибиторами

всасывания липидов в кишечнике (эзетимиб). Препараты никотиновой кислоты у больных сахарным диабетом не применяются. Гиполипидемическая терапия проводится ежедневно и пожизненно. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что активная терапия дислипидемий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа дает больший терапевтический эффект в отношении предотвращения острого коронарного синдрома и инсульта, нежели у больных без диабета.

Строгий контроль углеводного обмена является третьим по значимости мероприятием по снижению сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом. В исследовании UKPDS показано, что снижение уровня гликированного гемоглобина на 1 % уменьшает риск инфаркта миокарда на 14 %.

Лечение клинически проявляющихся макроангиопатий (ишемической болезни сердца и мозга, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей) проводится по общим правилам, описанным в настоящем руководстве. Имеет свои особенности терапия сахарного диабета 2-го типа у больных инфарктом миокарда, поскольку доказано, что перевод этих пациентов на инсулинотерапию безотносительно к степени компенсации у них углеводного обмена продлевает им жизнь.

Синдром диабетической стопы

Поражение нижних конечностей у больных сахарным диабетом является одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии. Это связано прежде всего с тем, что диабетическая гангрена, развивающаяся как следствие несвоевременно диагностированного или неадекватно леченного синдрома диабетической стопы, стоит на первом месте среди причин нетравматических ампутаций конечностей. В нашей стране экономическая сторона проблемы диабетической стопы, как правило, остается за кадром. Однако ежегодно колоссальные бюджетные средства тратятся на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы.

По данным Министерства здравоохранения, в России за год у больных сахарным диабетом проводится 11 000 ампутаций голеней. Каждые 5 из 6 ампутаций, не связанных с травмой, производят у больных диабетом. Стоимость консервативного лечения синдрома диабетической стопы у одного больного составляет 20 тыс. рублей, оперативного — 60 и более (в ценах до августа 1998 г.). В США суммарные расходы, связанные с ампутацией одной конечности у одного больного с последующей реабилитацией и лечением, равняются стоимости организации и функционирования пяти кабинетов «диабетическая стопа» в течение пяти лет. Высокая частота ампутаций у больных диабетом определяется не только большой частотой облитерирующего атеросклероза периферических артерий, но и другими факторами, получившими определение как синдром диабетической стопы. К самым важным причинам развития синдрома диабетической стопы и последующего увеличения количества ампутаций следует отнести: диабетическую нейропатию как следствие недостаточной компенсации диабета; отсутствие обучения больных и несвоевременное, а в некоторых случаях неграмотно проводимое лечение.

При этом необходимо помнить, что частота развития язвенных дефектов стоп и форма диабетической стопы не зависят от типа СД. Основой успешного решения этой большой медико-социальной и экономической проблемы являет-

ся мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению этой большой категории пациентов, т. е. совместные действия врачей различных специальностей (эндокринологов, хирургов, ортопедов, подиатров и др.), как на диагностическом, так и на терапевтическом и реабилитационном этапах ведения больных с синдромом диабетической стопы.

Синдром диабетической стопы — патологическое состояние, которое возникает у больных сахарным диабетом на фоне поражения периферических нервов, сосудов артериального и микроциркуляторного русла, кожи и мягких тканей, костей и суставов. Синдром диабетической стопы представляет непосредственную угрозу развития, либо проявляется клинически острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями, гнойно-некротическими процессами и гангреной стопы.

Несмотря на достаточный объем сведений о патогенезе, диагностике, методах лечения и профилактике поздних осложнений сахарного диабета, статистические данные о частоте и исходе поражений нижних конечностей по-прежнему остаются неутешительными. Синдром диабетической стопы встречается в различной форме у 30–80 % больных СД обоих типов (Дедов И. И. [и др.], 2003), при этом его частота существенно возрастает с увеличением длительности СД. Нередко патологические изменения, свидетельствующие о проявлениях синдрома диабетической стопы, появляются задолго до установления клинического диагноза СД. Диабетическая нейропатия — основное звено патогенеза синдрома диабетической стопы — диагностируется у 1–2 % больных при впервые выявленном СД1 и у 14–20 % при впервые выявленном СД2, что клинически проявляется изменениями различных видов чувствительности. При сахарном диабете, по сравнению с лицами без него, значительно чаще встречается атеросклеротическое поражение периферических артерий той или иной степени.

Во всем мире от 5 до 15 % больных сахарным диабетом подвергаются ампутации, при этом в абсолютном большинстве случаев ампутации предшествует образование язвенных дефектов стоп. О распространенности синдрома диабетической стопы может свидетельствовать тот факт, что ампутации конечностей у больных сахарным диабетом проводятся в 15–17 раз чаще, чем в общей популяции. Однако частота обструктивных атеросклеротических поражений периферических артерий при сахарном диабете 2-го типа превышает таковую у пациентов без нарушения углеводного обмена только в 4 раза, что, безусловно, свидетельствует о главной роли самого сахарного диабета и свойственных ему разнообразных метаболических изменений в развитии синдрома диабетической стопы.

В основе общепринятой в настоящее время клинической классификации синдрома диабетической стопы лежит классификация, принятая на I Международном симпозиуме по диабетической стопе (Нидерланды, 1991). Классификация основана на оценке характера преобладания патологического процесса. Выделяются следующие формы синдрома диабетической стопы:

1. Нейропатическая форма (нейропатически-инфицированная):
 - а) трофическая язва стопы;
 - б) без остеоартропатии;
 - в) диабетическая остеоартропатия — «стопа Шарко».

Для нейропатической формы характерно наличие длительного течения СД, выявление других хронических осложнений диабета, отсутствие болевого син-

дрома, обычная окраска и температура кожных покровов, сохраненная пульсация на артериях стоп, снижение всех форм чувствительности.

2. Ишемическая (ишемически-гангренозная).

Ишемическую форму характеризуют присутствие выраженного болевого синдрома, бледность кожных покровов стоп, снижение температуры кожных покровов нижних конечностей, резкое снижение пульсации на артериях стоп и сохраненная чувствительность.

3. Нейроишемическая форма (смешанная).

При нейроишемической форме удается выявить признаки нейропатической и ишемической форм с преобладанием одной из них.

Наиболее часто (60 %) встречается нейропатическая форма синдрома диабетической стопы. На долю чистой ишемической формы приходится только 3–7 % случаев, а смешанная нейроишемическая форма диагностируется у 30 % больных с синдромом диабетической стопы.

Патогенез. Высокую степень риска развития синдрома диабетической стопы имеют следующие категории больных:

1. Пациенты с длительно текущим, плохо компенсированным или некомпенсированным сахарным диабетом. При этом достижением компенсации метаболических изменений, характерных для СД, считается нормализация не только углеводного обмена, наиболее достоверным показателем которой являются цифры гликированного гемоглобина, но и ликвидация атерогенных изменений липидного обмена, а также нормальные (140/90 мм рт. ст. и ниже) цифры артериального давления.

2. Больные с выявленной при углубленном неврологическом обследовании периферической диабетической нейропатией. Наиболее ранними являются нарушения вибрационной чувствительности, которые выявляются с помощью камертона или биотензиометра. Затем присоединяются нарушения тактильной и температурной чувствительности.

3. Пациенты с сахарным диабетом, имеющие сопутствующие заболевания периферических сосудов и, прежде всего, облитерирующего атеросклероза сосудов и хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

4. Пациенты с деформированной стопой, связанной с ношением нефункциональной обуви.

5. Больные с наличием язв, развившихся вследствие синдрома диабетической стопы. Не имеет никакого значения их локализация и характер, возможно, что они были на контрлатеральной конечности.

6. Пациенты с предшествующей ампутацией стопы, нижней конечности. Частота повторных ампутаций в случае развития синдрома диабетической стопы велика. В течение только одного года она достигает 10 % на стороне предшествующей ампутации и 8–10 % — на контрлатеральной нижней конечности. По истечении 5 лет на стороне предшествующей ампутации частота реампутации достигает 50 %, на противоположной стороне — 30 %. Одной из самых важных причин значительной частоты ампутаций на противоположной конечности является то, что тяжесть туловища, которая ранее распределялась на обе стопы, после ампутации одной из стоп перераспределяется на единственную оставшуюся.

7. Пациенты, страдающие нефропатией и ретинопатией. Наличие этих хронических осложнений сахарного диабета является верным признаком выявляе-

ния у больного диабетической микроангиопатии — основной причины развития нейропатии.

8. Слабовидящие и слепые люди, которые могут своевременно не заметить развития язвенного дефекта.

9. Одиноким пожилые люди, которые не могут должным образом обеспечить уход за кожей стоп.

10. Лица, страдающие сопутствующей гипертонией и гиперхолестеринемией, т. е. имеющие факторы риска развития облитерирующего атеросклероза магистральных сосудов нижних конечностей.

11. Больные, злоупотребляющие алкоголем и курением. Злоупотребление алкоголем приводит прежде всего к декомпенсации сахарного диабета, а курение является фактором, значительно усугубляющим течение диабетической макро- и микроангиопатии в связи с прогрессированием развития атеросклеротического процесса в магистральных кровеносных сосудах, а также значительным ухудшением микроциркуляции тканей.

В патогенезе синдрома диабетической стопы ведущее место занимают три фактора: диабетическая нейропатия, поражение сосудов нижних конечностей (распространенный атеросклероз магистральных артерий — макроангиопатия, специфические для диабета изменения микроциркуляторного русла — диабетическая микроангиопатия), а также инфекция.

Основными факторами развития диабетической язвы стопы являются нейропатия и ишемия. К развившемуся в результате дистрофических изменений кожи язвенному дефекту в абсолютном большинстве случаев присоединяется инфекционный процесс, резко усугубляющий клиническую картину (рис. 1.5).

Нейропатическая (нейропатически-инфицированная) форма. Основные механизмы развития нейропатической формы синдрома диабетической стопы связаны с развитием вегетативной (автономной), сенсорной и моторной нейропатии, приводящей по различным путям к многочисленным изменениям стоп и в конце концов к типичному язвенному дефекту (рис. 1.6).

Соматическая и вегетативная (автономная) диабетическая нейропатия являются самостоятельными факторами, способствующими развитию язвенного дефекта стопы. Гипергликемия — основной повреждающий фактор нейронов и со-

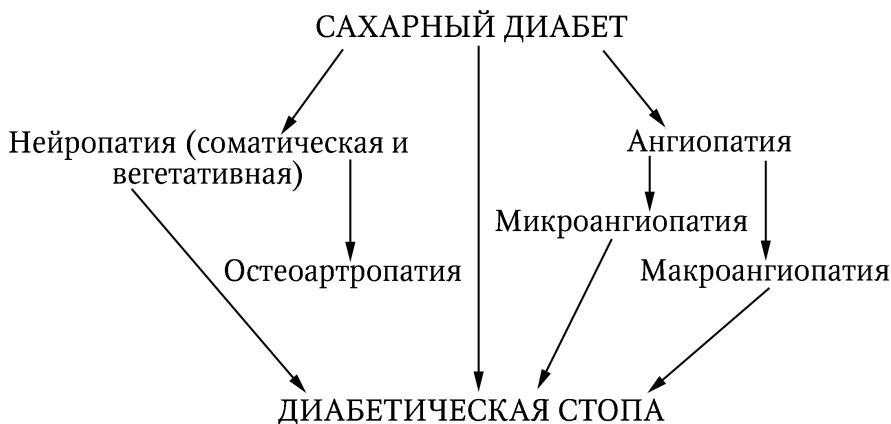


Рис. 1.5. Основные патогенетические пути развития синдрома диабетической стопы

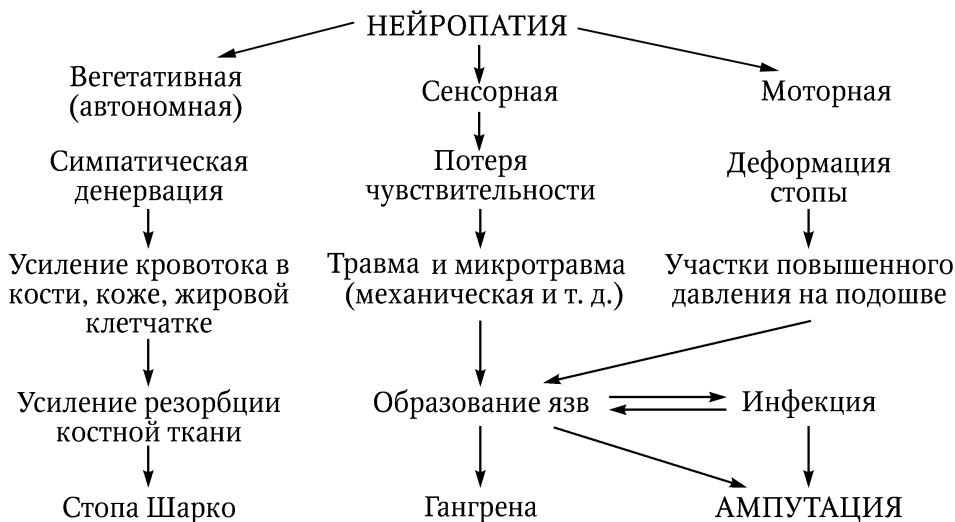


Рис. 1.6. Патогенетическое значение различных форм диабетической нейропатии в развитии нейропатической (нейропатически-инфицированной) диабетической стопы

судов при СД. Как следствие нарушения углеводного, а вслед за этим и всех других видов обмена, возникает цепная реакция образования повреждающих факторов всех ферментных систем и биологических мембран клеток. Механизм повреждающего действия повышенной концентрации глюкозы раскрыт только в последние годы. В его основе лежит процесс неферментного гликозилирования протеинов (прежде всего протеинов клеточных мембран и ферментных систем организма). Первоначальная гипергликемическая реакция в течение нескольких часов приводит к образованию нестойкого промежуточного соединения — 1-амино-1-дезоксиглюкозы (основание Шиффа), которое в течение нескольких недель при сохраняющейся гипергликемии превращается в более стойкое — 1-амино-1-дезоксифруктозу (стабильный кетонамин, продукты Амадори). Продукт Амадори остается в равновесии с нативным протеином и глюкозой. Недели или даже годы спустя продукт Амадори подвергается медленному и необратимому преобразованию и структурированию с образованием сложных соединений, известных как конечные продукты гликозидации — AGEs. Эти продукты обнаруживаются в соединительной ткани кровеносных сосудов и в составе утолщенных базальных мембран сосудов. Продукты конечного гликозилирования, необратимо связываясь с длительно живущими белками (базальных мембран, ферментных систем), изменяют их функциональные и иммунологические свойства. Резко снижается проницаемость сосудистой стенки. Происходит накопление во внесосудистом матриксе гликозилированного альбумина, иммуноглобулинов. Такие комплексы теряют иммунологическую толерантность и становятся «чужеродными» для организма. Начинается макрофагальная секреция цитокинов (фактор некроза опухолей, Ил-1, ИФР-1), которые вызывают, в свою очередь, пролиферацию эндотелиальных клеток; запускается механизм усиленной секреции ими эндотелина, мощного вазоконстрикторного агента, приводящего к местным тромбозам.

Кроме того, в повреждающем действии длительной гипергликемии имеет значение усиление образования и накопления сорбитола внутри клетки по полиоловому, независимому от присутствия инсулина пути: глюкоза — альдозоредуктаза — сорбитол сорбитолдегидрогеназа — фруктоза. Являясь очень активным осмотическим веществом, сорбитол, накапливаясь внутриклеточно, вызывает отек эндотелиальных клеток капилляров, аксонов и миелиновых волокон периферических нервов, вызывая их демиелинизацию и дегенерацию аксонов — значительно усугубляя этим течение нейропатии. Как следствие отека эндотелиальных клеток и снижения биологического эффекта эндотелиального фактора релаксации сосудов (оксид азота NO под влиянием AGEs инактивируется, не поступает в медию) отмечается повышение артериального сопротивления и внутрикапиллярного давления, наблюдается снижение эффективности кровоснабжения тканей, т. е. процесс, который и называется диабетической микроангиопатией. При осмотическом разрушении клеток также высвобождаются цитокины, которые путем разрушения гепаринсульфата изменяют электрический заряд мембран, приводя к развитию микротромбов.

Соматическая длительно протекающая сенсомоторная нейропатия приводит к характерной деформации стопы, препятствующей ее нормальному положению при ходьбе и стоянии. Эта деформация, обусловленная нарушением баланса между сгибательными и разгибательными группами мышц, приводит к взбуханию головок плюсневых костей. Происходит деформация плюснефаланговых, межплюсневых и предплюсне-плюсневых суставов. Как следствие этого на подошвенной поверхности стопы образуются участки, испытывающие избыточное нагрузочное давление. На участках стопы, испытывающих наибольшее давление массы тела или постоянного трения обуви, особенно на плантарной поверхности и в межпальцевых промежутках, отмечается появление специфических орозолепостей кожи (гиперкератоза).

Формирование гиперкератоза чаще всего происходит в области проекции метаголовков метатарзальных костей на подошве, боковой поверхности стопы, в области пятки и зоне межфаланговых суставов при деформации пальцев стоп. Постоянное давление приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей и к формированию язвенного дефекта. Пациент может не замечать происходящего из-за сниженной болевой чувствительности. Ногти на пальцах стопы резко искривлены, утолщены вследствие дегенеративных изменений. Довольно часто диагностируется вросший ноготь. Больные могут не ощущать пространственного расположения «анестезированных» стоп.

Формирование дефекта частично происходит из-за неправильного подбора обуви. Из-за сенсорной нейропатии происходит деформация стопы, часто к этому присоединяется нейропатический отек. Если пациент использует прежний размер обуви, то усугубляет ситуацию, так как сниженная чувствительность не позволяет это вовремя обнаружить. В результате образуются язвы. Из химических факторов следует отметить повреждающее действие кератолитических мазей, имеющих в своем составе салициловую кислоту. Появлению язвенного дефекта способствует наличие у большинства больных СД грибковых заболеваний стоп, вызывающих развитие микротрещин эпидермиса преимущественно в межпальцевых промежутках.

Инфицирование язвы происходит в абсолютном большинстве случаев, зачастую несмотря на своевременные и адекватные меры по ее профилактике. При

повреждении целостности кожи и тканей у больных с синдромом диабетической стопы инфекция имеет тенденцию к быстрому распространению. Это связано с нарушением процессов хемотаксиса, фагоцитоза полиморфонуклеарными лимфоцитами в ответ на повышение уровня глюкозы. Инфекция может быстро распространиться на костную ткань с развитием остеомиелита, гнойно-некротической инфекции, что приводит к неизбежной ампутации. Инфекция может принять характер септической, что является угрозой для жизни больного. Язва инфицируется чаще всего стафилококками, анаэробной и другой микрофлорой.

Наряду с активной или положительной симптоматикой нейропатии — жгучими болями и парестезиями, у большого числа пациентов отмечается пассивная, или отрицательная, симптоматика — снижение или полное отсутствие чувствительности, онемение, которые выявляются только при специальном обследовании больного.

Автономная (вегетативная) нейропатия часто приводит к уменьшению или полному прекращению потоотделения (ангидроз), вследствие чего кожа становится сухой, истончается и легко травмируется. Ангидроз проявляется плохой устойчивостью к перегреванию. Следствием вегетативной нейропатии, которую можно охарактеризовать как аутосимпатэктомию, является кальциноз медиального слоя артериальной стенки, который часто называют склерозом Менкенберга, впервые описавшего данные изменения. Этот симптом вегетативной нейропатии выявляется примерно у четверти больных СД, определяется при рентгеновском исследовании и может ошибочно трактоваться как облитерирующий атеросклероз. В действительности же обызвествление меди сосудов не обусловлено атеросклерозом, не влияет на его развитие и не определяет степень обструкции просвета сосудов. Кальциноз средней оболочки в мелких артериях кисти (артериосклероз Менкенберга) регистрируется у 8 % больных диабетом и у 1 % больных аналогичного возраста без диабета.

Вазомоторная нейропатия (практически эквивалентная денервации сосудов) при СД приводит к усилению кровотока в кожных сосудах. Это обуславливает повышенную температуру кожи стоп, усиленное кровенаполнение и контурирование поверхностных вен. Эти изменения возникают вследствие образования множества артериовенозных шунтов, по которым артериальная кровь, минуя капиллярную сеть, сбрасывается в венозное русло, приводя к фактическому уменьшению капиллярного кровотока. Отсюда понятно, что люмбо-симпатэктомия, ранее очень широко применявшаяся при ухудшении периферического кровотока, сейчас потеряла свою популярность. Хотя в результате хирургического вмешательства болевой синдром при облитерирующих поражениях нижних конечностей несколько уменьшается, но фактического усиления кровотока при этом не обеспечивается. Более того, симпатэктомия может значительно усугубить течение или даже способствовать развитию диабетической остеоартропатии из-за усиления кровотока в костях и повышения остеокластической активности.

Диабетическую остеоартропатию, развивающуюся одновременно с диабетической нейропатией, в то же время считают одним из ее проявлений. Комбинированное поражение костно-суставного аппарата, системы связок и сухожилий обусловлено диабетической микро- и макроангиопатией и нейропатией. В широком значении термина под остеоартропатией понимают сочетанные хронические невоспалительные поражения костей, суставов и суставных поверхностей

сочленяющихся костей. Диабетическая остеоартропатия характеризуется деструктивно-литическими изменениями костных структур, суставов и связочного аппарата преимущественно на стопе. Очень часто этот симптомокомплекс называется стопой Шарко. Интересной особенностью стопы Шарко является то, что она развивается в большинстве случаев при сохраненном кровотоке по магистральным артериям голени. Истинная стопа Шарко была описана им в 1868 г. и представляла собой нейропатически пораженный сустав при спинной сухотке сифилитической этиологии. В 1936 г. Джордан описал подобную картину при периферической нейропатии у больных СД.

Известно, что при СД не выявлено качественного изменения химического или минерального состава костной ткани, но имеются количественные изменения в составных компонентах кости, кинетике костеобразования и резорбции костной ткани. Остеоиды при СД имеют более крупные размеры, однако их количество уменьшено. Скорость образования остеонов замедлена на 30–40 %.

Инсулин принимает участие в коллагенообразовании, но не столько стимулирует синтез коллагена, сколько предотвращает его быстрое разрушение. При диабете, в связи с этим, разрушение коллагена происходит более активно. Кроме того, угнетен синтез гликозаминогликанов (мукополисахаридов), входящих в состав костной матрицы и хрящей. При диабете приблизительно в три раза медленнее осуществляется и резорбция костной ткани. Достоверно установлено снижение общей массы костной ткани в организме больного диабетом, особенно при сахарном диабете 1-го типа. Минеральный компонент костной ткани уменьшен у женщин с диабетом в возрасте до 45 лет, а у мужчин — до 50 лет. Позднее минеральный состав костей при диабете выравнивается до возрастных норм у здоровых.

Следует отметить, что изменения минерального состава костей не отражаются на уровне кальция и фосфора в плазме. В настоящее время генерализованный остеопороз при диабете регистрируется крайне редко.

Проявления диабетической остеоартропатии помимо стоп регистрируют в области коленных и плечевых суставов. Патологические изменения характеризуются резко выраженными клинико-рентгенологическими симптомами. В отличие от синдрома диабетической стопы практически никогда не возникает диабетической остеоартропатии кисти. Встречаются проявления атрофии мелких мышц кисти, контрактуры сухожилий сгибателей пальцев кисти.

Морфологическая диабетическая остеоартропатия характеризуется выраженными дегенеративными изменениями в костях и суставах. В связи с тем, что только при диабете наблюдается восстановление рентгенологически «полностью разрушенной» кости, существует мнение, что костная матрица и остеокласты могут сохраняться у некоторых больных. Несмотря на выраженный отек, воспалительные изменения представлены минимальными признаками. Синовиальная оболочка поражается всегда, даже при отсутствии изменений костной ткани. Как правило, наблюдается пролиферация синовиальных клеток, гиалиноз и склероз ворсинок синовиальной оболочки. Гиперостозы, отложения кальция в суставной капсуле и в связках не имеют специфической морфологической характеристики.

В основе нейропатической остеоартропатии при СД лежат следующие формы поражения: остеопороз, гиперостоз, остеолиз, собственно сустав Шарко, патологические переломы и спонтанные вывихи. Чаще всего у одного и того же больного наблюдаются различные сочетания вышеуказанных форм, что собственно

и входит в симптомокомплекс «стопа Шарко». В формировании стопы Шарко можно выделить следующие стадии:

- 1) отек стопы, гипертермия и гиперемия;
- 2) формирование деформации стопы, рентгенологически — остеопороз, костная деструкция, фрагментация костных структур;
- 3) выраженная деформация стопы, спонтанные переломы и вывихи;
- 4) язвенные дефекты, при инфицировании — быстрое развитие гангрены.

Наиболее доступным методом диагностики диабетической остеоартропатии является рентгенографическое исследование костей. Характерными изменениями на рентгенограммах являются наличие остеопороза, деструкции, остеолита, фрагментации отдельных фрагментов кости, деформации суставов, параостальные и параартикулярные обызвествления, проявления остеоартроза. Рентгенологически признаки остеопороза выявляются только при потере костной массы более 20—40 %. Более достоверные результаты позволяет получить анализ компьютерной томографии костей. Наиболее доступным и удовлетворяющим по точности практических врачей методом диагностики диабетического остеопороза является ультразвуковая денситометрия костей. Наиболее полную информацию о состоянии костной ткани дает абсорбционная фотонная денситометрия костной ткани, однако метод не может быть рекомендован для широкого практического применения ввиду особой трудоемкости и дороговизны.

Нейропатия может маскировать спонтанные переломы костей стопы, которые диагностируются лишь при рентгенологическом обследовании. Переломы стопы могут развиваться при самых незначительных травмах, например даже если пациент споткнулся. Следует иметь в виду, что в течение нескольких дней после перелома на рентгенограмме стопы может быть нормальная картина и выявить его удастся только при радиоизотопном сканировании костей. При пальпации области стопы отмечается местная болезненность, гипертермия и отек в области перелома при отсутствии данных признаков на контрлатеральной стопе. Нередко спонтанный перелом стопы ошибочно расценивается как тромбоз глубоких вен голени или обменно-дистрофический артрит. Для выявления остеомиелита можно провести сканирование конечности с индием. В тех случаях, когда в язве видны участки костной ткани, присоединение остеомиелита отмечается в 100 %.

Развитие нейропатических отеков в области стоп и нижних сегментах голей встречается достаточно редко и, как правило, обязательно сопровождается клинической симптоматикой, указывающей на наличие нейропатии (нарушение вибрационной или температурной чувствительности, парестезии или анестезии). Причины возникновения нейропатических отеков окончательно не выяснены, однако можно предположить, что они являются следствием нарушения в вегетативной нервной системе, образования артериовенозных шунтов и нарушением гидродинамического давления в микроциркуляторном русле. Накопление жидкости в стопах и нижних конечностях, связанное с нейропатией, требует исключения других причин развития отеков, а именно сердечной недостаточности или нефропатии.

Наиболее эффективным средством лечения нейропатических отеков является назначение симпатомиметиков, например эфедрина. Эфедрин оказывает достаточно быстрое действие, заключающееся в уменьшении периферического кровотока и усилении экскреции натрия. Наряду с периферическим эфедрин, по-ви-

димому, оказывает также и центральное действие, заключающееся в регуляции водно-солевого обмена. В связи с неблагоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему (развитие тахикардии, гипертензии, возможность обострения течения ишемической болезни сердца) применение эфедрина ограничено.

Ишемическая (ишемически-гангренозная) форма. Указаний на специфически диабетическую природу поражения крупных сосудов или на существование «диабетического атеросклероза» до сих пор нет. Однако сахарный диабет явно ускоряет атеросклеротический процесс. Это влияние можно наблюдать не только при развернутой клинической картине сахарного диабета, но и при нарушении толерантности к углеводам. У многих пациентов профиль атеросклеротического риска скорее всего берет начало еще на стадии нарушения толерантности к глюкозе. В результате ко времени установления диагноза сахарного диабета 2-го типа у больных уже имеются выраженные макрососудистые изменения. Морфологически атеросклеротические поражения при СД неотличимы от таковых у лиц без диабета, однако для него характерны более протяженные и обширные поражения магистральных артерий с захватом дистальных участков артериального русла, что делает невозможными или трудновыполнимыми реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей.

Все указанные формы диабетической стопы могут сочетаться с различными вариантами инфекционно-некротического процесса. Очаги хирургической инфекции и гангренозно-некротические процессы на стопе больных диабетом возникают в 20 раз чаще, чем у лиц без диабета.

Местные изменения со стороны стоп у больных СД классифицируют в зависимости от степени поражения:

0. Язвенный дефект отсутствует, но отмечается сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, другие костные и суставные аномалии.

1. Поверхностные язвы без инфицирования.

Встречаются крайне редко и для больных с СД эта степень поражения стоп является скорее исключением.

2. Глубокая язва, обычно инфицированная.

3. Глубокая язва с образованием абсцесса, с вовлечением в процесс костной ткани.

4. Ограниченная гангрена (пальца или части стопы).

5. Гангрена всей стопы.

Для инфицированной язвы при СД характерны следующие особенности, которые достаточно хорошо объясняются особенностями патогенеза этого заболевания: отсутствие признаков воспаления, атипические микроорганизмы, атипичная симптоматика.

Нейроишемическая (смешанная) форма. Для нейроишемической формы синдрома диабетической стопы характерно наличие признаков нейропатической (нейропатически-инфицированной) и ишемической (ишемически-гангренозной) форм синдрома диабетической стопы у одного больного. Возможно преобладание одной из них, что усложняет диагностический процесс и может неблагоприятно сказаться на прогнозе заболевания из-за неправильно назначенного лечения. Своевременная и правильная диагностика формы поражения стоп имеет принципиальное значение для назначения эффективной терапии.

Диагностика характера патологического процесса при нейроишемической форме может быть существенно затруднена. Например, наличие резкого сниже-

ния чувствительности, как следствия диабетической нейропатии, не позволяет правильно оценить признаки перемежающейся хромоты и функциональные возможности конечности. Кроме того, при наличии смешанной формы диабетической стопы происходит утяжеление течения заболевания (взаимное отягощение). У больных сахарным диабетом снижение периферического кровотока усугубляется оксидативным стрессом — ситуацией, когда избыточная продукция свободных радикалов, характерная для течения воспалительного процесса, и связанные с этим оксидативные реакции приводят к повреждению тканей. Без достаточного поступления крови борьба с инфекцией и заживление раны крайне затруднены. Само по себе наличие инфицированной раны в значительной степени повышает потребность тканей в кислороде. Поэтому даже небольшое оперативное вмешательство или ссадина на стопе в условиях нарушения макро- и микроциркуляции могут закончиться развитием состояния относительной ишемии и резким ухудшением течения заживления раневого процесса.

Диагностика. В процессе проведения диагностических мероприятий необходимо решение следующих задач: определить клиническую форму синдрома диабетической стопы, степень выраженности нейропатии и (или) ишемии, глубину язвенного поражения; оценить состояние костных структур; выявить патогенную микрофлору и определить ее чувствительность к антибиотикам.

Ошибки в диагностике могут приводить к неправильному выбору тактики оказания медицинской помощи. Так, зачастую ампутации конечностей при нейропатически инфицированной форме синдрома проводятся необоснованно. Между тем ранняя адекватная консервативная терапия позволяет избежать хирургического вмешательства в 90–95 % случаев.

Осмотр ног — наиболее простой и эффективный метод выявления поражения стоп. Важно обратить внимание на наличие костно-суставных деформаций и отеков, выявить участки гиперкератозов и их расположение, наличие язвенных дефектов, особенно в межпальцевых промежутках, остающихся незамеченными самими пациентами. Пальпаторно определяют пульсацию артерий стопы.

Важнейшим критерием дифференциального диагноза различных форм диабетической стопы является оценка характера болей. Для макроангиопатии (облитерирующего атеросклероза) характерна перемежающаяся хромота. Нейропатически обусловленный болевой синдром проходит при ходьбе и усиливается в ночное время. Ишемические боли несколько ослабевают при свешивании ног с края постели. Наличие язв или ампутаций в анамнезе является крайне важным признаком развития новых поражений стоп. Следует помнить, что если у больного имеются другие поздние осложнения сахарного диабета (ретинопатия и/или нефропатия), то вероятность развития язвенного дефекта особенно высока.

В оценке неврологического статуса самым ранним признаком развития нейропатической формы диабетической стопы является изменение вибрационной чувствительности, которые диагностируются с помощью градуированного камертона или специального прибора — биотензиометра. Легким ударом камертон приводится в состояние вибрации. Основание камертона прикладывается к участкам выступа костей стопы. Обычно это кончик большого пальца, основание первой плюсневой кости или лодыжки. Больного просят закрыть глаза и указать, когда исчезнут ощущения вибрации камертона. Исследователь фиксирует уровень, которому соответствует исчезновение ощущения вибрации у пациента по точке схождения треугольников, удвоенных при движении дужек камертона.

Снижением считаются показатели ниже 6 условных единиц. С помощью биотензиометра определяется показатель, который называется порогом вибрационной чувствительности. Кроме того, проводится исследование тактильной и температурной чувствительности, однако эти изменения наступают несколько позднее.

Тактильную чувствительность рекомендуется определять с помощью набора монофиламентов. Для исследования состояния артериального кровотока в магистральных артериях лучше всего использовать ультразвуковую доплерографию и доплерографию. Обязательной процедурой является измерение артериального давления на нижних конечностях. В дальнейшем можно рассчитывать лодыжечно-плечевой индекс — частное от деления систолического артериального давления в артериях нижних конечностей (при этом измерение АД проводится на голенях, либо, что значительно точнее, с помощью дуплексного доплеровского сканирования артерии тыла стопы) на систолическое давление в плечевой артерии. В норме этот показатель находится в пределах 0,9—1,15. При нейропатической форме синдрома диабетической стопы лодыжечно-плечевой индекс не изменяется. Величина индекса в пределах 0,8—0,7 характерна для наличия облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Возможна эффективная консервативная терапия. Если индекс менее 0,5, то следует думать о выраженной обструкции артерий голеней (критической ишемии). Крайне велика опасность развития гангрены нижней конечности. Консервативная терапия в таком случае малоэффективна. Показано проведение реконструктивных операций на артериях. Для исследования микроциркуляции на нижних конечностях эффективно проведение лазерной доплеровской флоуметрии.

Рентгенография стоп и голеней позволяет выявить признаки диабетической остеоартропатии, диагностировать спонтанные переломы, остеомиелит. Рентгеновское исследование нижних конечностей обязательно для всех пациентов с минимальными клиническими признаками синдрома диабетической стопы.

Для нейропатической формы диабетической стопы характерны жалобы на нарушение чувствительности (больше в стопах), особенно по ночам, парестезии. Эта форма синдрома диабетической стопы клинически характеризуется теплой сухой кожей нормальной окраски, наличием участков гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления. Выявляется специфическая деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов, двусторонние отеки. Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон. Язвенные дефекты формируются в точках избыточного давления, они безболезненны. Более характерна влажная гангрена. Лодыжечно-плечевой индекс $> 0,9$, диагностируется уменьшение или отсутствие вибрационной чувствительности.

Основной жалобой больных с ишемической формой синдрома является наличие перемежающейся хромоты. При ишемической форме синдрома диабетической стопы кожа голеней и стоп бледная или цианотичная, атрофичная, часто образуются трещины. Характерна неспецифическая деформация пальцев стопы. Пульсация на артериях стопы снижена или отсутствует. Резко болезненные акральные некрозы. Чаще всего развивается сухая гангрена пальцев. Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$, выявляется сохраненная или незначительно сниженная вибрационная чувствительность.

Лечение. До настоящего времени существовало две точки зрения на ведение больных СД с поражением нижних конечностей. Одна из них исходит из неотвратимости ампутации конечности у больного СД. Главный аргумент в ее поль-

зу — наличие диабетической нейропатии, значительно снижающей вероятность заживления и, следовательно, возможности консервативного ведения пациента и реконструктивных операций на сосудах. Другая точка зрения — это максимально возможное предотвращение ампутаций нижних конечностей или, по крайней мере, снижение ее частоты и уменьшение объема операции. Ниже перечислены основные аргументы в пользу второй точки зрения.

Послеампутационная летальность у больных СД очень высока: в ближайшие 3 недели после ампутаций погибают 22 % пациентов, в течение первого года — до 40 %.

Кроме того, имеет место высокая частота повторных операций, в том числе реампутации. Следует иметь в виду также огромные прямые и косвенные затраты, связанные с последующим лечением и реабилитацией больных.

В идеале подход к терапии должен быть комплексным. Лечение должно проводиться с участием эндокринолога, подиатра (специалиста по уходу за ногами), хирурга и подготовленного среднего медперсонала. Своевременная и адекватная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95 % случаев. При назначении терапии больным с синдромом диабетической стопы прежде всего необходимо в каждом конкретном случае определить — какое звено патогенеза играет решающую роль в развитии и прогрессировании заболевания. Необходимо установить конкретную формулировку диагноза. Например, если имеет место сахарный диабет, дистальная симметричная диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы, нейропатическая форма, то сразу становится ясна абсолютная бессмысленность назначения сосудистых и вазоактивных препаратов типа пентоксифиллина (трентала) или вазопростана. Основное внимание в лечении в этом случае необходимо направить на терапию нейропатии и местное воздействие непосредственно на язвенный дефект.

В комплексной терапии любой формы синдрома диабетической стопы решающая роль отводится оптимизации метаболического контроля, местной обработке раны, антибиотикотерапии, разгрузке пораженного участка, удалению участков гиперкератоза, правильному подбору и ношению специальной обуви, дифференцированной системной медикаментозной терапии макроангиопатии (вазоактивные препараты, препараты, улучшающие реологические свойства крови и др.) и микроангиопатии (комплексные витаминные препараты, препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты, ингибиторы альдозоредуктазы и пр.).

Главной причиной развития диабетической полинейропатии, лежащей в основе развития и прогрессирования синдрома диабетической стопы, является хроническая гипергликемия, которая изменяет нормальный метаболизм в периферических нервах, поэтому в ее лечении *оптимизация гликемических показателей* имеет важнейшее значение.

В лечении инфицированной язвы решающую роль играет радикальное *дренирование и антибиотикотерапия*. Проводится некрэктомия и обеспечивается отток гнойно-некротических масс. Использование мазей не допускается. Накладываются только влажновысыхающие повязки с 1 % раствором диоксида, 0,5 % раствором хлоргексидина, фурацилина. Одним из наиболее эффективных препаратов для местного применения в терапии язвенного дефекта является раствор цитеала, который состоит из смеси активных антисептиков: гексамидина диизетионата, хлоргексидина диглюконата и хлорокрезола. При ежедневных аппликациях на раневую поверхность в разведении 1 : 10 препарат эффективен в

отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также обладает бактерицидным действием в отношении трихомонад и микостатическим действием в отношении *Candida albicans*. Все антисептические растворы не должны обладать красящими свойствами, так как это затрудняет наблюдение за течением раневого процесса.

Имеются специальные гидрогелевые повязки (гидрокол, гелевин, гидросорб), обеспечивающие достаточную влажность внутри раны и не затрудняющие оттока гнойно-некротического содержимого. Эти повязки обеспечивают беспрепятственный газообмен, непроницаемы для бактерий. Гидрогелевые повязки противопоказаны при наличии ишемической формы.

Антибиотикотерапия больных с различными формами синдрома диабетической стопы является одним из важных компонентов консервативного лечения. Показанием к назначению антибактериальной терапии является наличие язв, пенетрирующих всю глубину кожи; перифокального воспаления; наличие лихорадки, связанной с образованием язвы, глубоких и обширных гнойно-некротических очагов.

В выборе антибиотиков, методов их введения и длительности применения придерживаются следующих принципов:

- в связи с наличием дефектов в иммунной системе у больных с СД показано применение только бактерицидных препаратов;
- длительный процесс заживления раны требует проведения длительной антибактериальной терапии с неоднократной сменой препаратов;
- в связи с большой частотой нарушения периферического магистрального кровотока и микроциркуляции у этой категории больных показано назначение высоких доз антибиотиков, вводимых парентерально;
- частое выявление полимикробной инфекции требует использования антибиотиков широкого спектра действия, включая препараты, обладающие высокой активностью в отношении анаэробов;
- наличие сопутствующей диабетической нефропатии у большинства больных с синдромом диабетической стопы требует исключения нефротоксических препаратов.

Чаще всего возбудителями инфекции при синдроме диабетической стопы являются грамположительные и грамотрицательные кокки, кишечная палочка и ассоциации микроорганизмов. Поэтому до получения результатов посева отделяемого раны на микрофлору и ее чувствительности к антибиотикам целесообразно назначение пенициллинов, цефалоспоринов. Допустимо использование фторхинолонов. В связи с высокой вероятностью ассоциации гнойной и анаэробной инфекции при назначении антибиотиков широкого спектра действия целесообразно применение препаратов, активных и в отношении анаэробов: клиндамицина, имипенема, цефокситина и др. При доказанной анаэробной флоре необходимо назначение метронидазола. Аминогликозиды нежелательно назначать при наличии клинических и лабораторных признаков поражения почек диабетического или другого генеза. Длительность применения и дозировка антибиотиков определяются характером и распространенностью воспалительного процесса. Длительность применения может составлять от 4 нед. до нескольких месяцев. При эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов исследования чувствительности микрофлоры необходимо тщательно следить за динамикой гнойного очага.

Важное значение для терапии имеет знание характера микрофлоры и исследование ее чувствительности к антибиотикам. Материал для посева лучше всего забирать методом соскоба с язвенной поверхности стерильной ложечкой после многократной обработки раневой поверхности сухой стерильной салфеткой (кюретаж язвы). В связи с наличием резкого снижения чувствительности вследствие диабетической нейропатии процедура эта достаточно легко переносится больными. Рекомендуется также метод забора материала с помощью стерильного шприца и иглы с широким просветом из глубины раны, однако он не имеет преимуществ перед способом забора кюретажем из раневой поверхности.

Одним из самых важных факторов, определяющих заживление язвенных дефектов при нейропатической форме диабетической стопы, является ее *разгрузка*. В связи с развитием полной анестезии больной может продолжать ходить, наступая даже на язвенный дефект на подошвенной поверхности. Это должно быть обязательно категорически запрещено. Различают кратковременную (несколько дней) и длительную разгрузку. Кратковременная разгрузка достигается назначением постельного режима, использованием костылей и кресла-каталки. Длительная разгрузка достигается ношением специальной разгрузочной обуви. Возможно использование специальных разгрузочных стелек-супинаторов. Эффективность их значительно ниже, но они более доступны для больного ввиду их дешевизны.

Больным с ишемической формой диабетической стопы, в отличие от пациентов с нейропатической формой, показана ходьба с постепенным увеличением расстояния до появления ишемических болей в нижних конечностях. Физические нагрузки и развивающиеся при них метаболические изменения способствуют развитию коллатералей. Обычно рекомендуется ежедневная небыстрая ходьба по ровной местности на расстояние, равное приблизительно 70 % расстояния, при преодолении которого больной вынужден останавливаться в связи с появлением болевых ощущений. Уменьшению отечности способствует приподнятое положение конечностей.

Удаление угастков гиперкератоза должно проводиться врачом-подиатром, либо хорошо обученным средним медицинским работником. Удаление проводится стерильным скальпелем или с помощью специального косметологического оборудования. Категорически запрещается проводить эту процедуру необученному персоналу или самому больному после распаривания конечности в горячей воде и при помощи подручного инструмента, чаще всего лезвия для безопасной бритвы или обычных канцелярских ножниц. Риск развития язвенного дефекта после подобной «процедуры» очень велик.

Правильный подбор специальной обуви для постоянного ношения у больных СД при наличии признаков диабетической нейропатии — непростая и очень важная задача. Больному необходимо рекомендовать легкую, мягкую обувь из натуральной кожи. Примерять ее следует во второй половине дня, так как к вечеру размер стопы может увеличиваться. Категорически запрещается ношение обуви, не подходящей по размеру или по форме стопы.

Дифференцированная системная медикаментозная терапия макроангиопатии (вазоактивные препараты, препараты, улучшающие реологические свойства крови и др.) и микроангиопатии (комплексные витаминные препараты, тиоктовая (α -липоевая) кислота, ингибиторы альдозоредуктазы и пр.) проводится с

учетом превалирования основного патогенетического звена в развитии синдрома диабетической стопы.

При значительном снижении артериального кровотока (ишемическая и смешанная форма) комплексное лечение предполагает улучшение гемореологических свойств крови (реополиглюкин, пентоксифиллин), инфузионную терапию препаратами альпростадила (вазопростан). Показано назначение пентоксифиллина, сулодексида. При неэффективности консервативной терапии проводят хирургическую ангиопластику. К сожалению, возможности ангиопластики ограничены из-за особенностей атеросклеротического поражения артерий при сахарном диабете.

Терапия нейропатической формы сводится в первую очередь к терапии диабетической нейропатии. В настоящее время доказано положительное влияние на этот процесс следующих нижеперечисленных групп препаратов.

Тиоктовая (α -липоевая) кислота (тиоктаcid, эспа-липон, тиогамма) является коэнзимом митохондриального комплекса ферментов и биокатализатором энергетического обмена. Активирует митохондриальные ферменты и тем самым противодействует потере энергии, имеющей место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез. Благодаря свойствам естественного окислителя тиоктовая кислота защищает ткани от воздействия свободных радикалов, уменьшает интенсивность болей и парестезий. Благодаря уменьшению образования холестерина она является средством профилактики гиперхолестеринемии. Лечение проводится курсом в течение 8–12 нед. путем внутривенных инфузий 300–600 мг в сутки (10–20 вливаний) с последующим переходом на пероральный прием от одной (200 мг) до 3 таблеток в сутки.

Мильгамма 100 – препарат витаминов группы В: жирорастворимого витамина В₁ (бенфотиамин), пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина (В₁ + В₆ + В₁₂, или мильгамма N).

При наличии нейропатических болей рекомендуется назначение карбамазепина или трициклических антидепрессантов. Возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов, эффективность которых, однако, невелика.

Препараты сосудистого действия (пентоксифиллин, трентал, агапурин) и вазоактивные препараты (вазопростан) можно использовать только при наличии облитерирующего поражения сосудов нижних конечностей в связи с их абсолютной неэффективностью при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Терапевтические мероприятия наиболее эффективны на начальных стадиях диабетической нейропатии.

При развитии сустава Шарко без язвенных дефектов рекомендуется полная разгрузка пораженной конечности с ее фиксацией с помощью гипсовой лангеты до полного сращения костей. При наличии язвенного дефекта применение фиксирующих повязок крайне опасно в связи с угрозой его расширения и ухудшения течения инфекционного процесса. Терапия язвы проводится с максимальной возможной разгрузкой конечности до исчезновения язвенного дефекта и только потом возможно наложение лангеты. После сращения перелома необходимо ношение индивидуальной ортопедической обуви. К сожалению, даже при соблюдении всех мер профилактики выраженная деформация стопы приводит к рецидивированию язвенного дефекта.

Таким образом, основные меры по предотвращению ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом заключаются в профилактике и лечении периферической нейропатии и микро- макроангиопатии, а также мерах по предотвращению, раннему выявлению и адекватному лечению поражений нижних конечностей, которые могут предшествовать развитию диабетической гангрены.

Среди профилактических мер следует особо отметить необходимость формирования групп риска; динамическое наблюдение больных из групп риска в специализированных центрах и кабинетах «диабетическая стопа»; правильный подбор и ношение ортопедической обуви; обучение пациентов.

При обучении больных очень важно использовать различные брошюры, яркие наглядные пособия. Основными принципам обучения должны быть простые, доступные для больного указания по уходу за ногами. Ниже приводится примерное содержание кратких рекомендаций пациенту, входящему в группу риска по диабетической стопе.

Правила ухода за ногами для больных сахарным диабетом группы риска развития синдрома диабетической стопы

Самое незначительное воспаление на ногах при диабете может перерасти в серьезное осложнение. Даже при небольшом воспалении необходимо обратиться к врачу. Часто встречающиеся грибковые заболевания стоп необходимо настойчиво лечить. Не следует ждать, когда появятся проблемы с ногами! Проводите профилактические мероприятия. Профилактика – лучшая защита Ваших ног.

Советы по мытью ног

Больным с СД необходимо ежедневно мыть ноги. Используется только теплая вода (максимальная температура 37 °С). Рекомендуется постоянно проверять температуру воды в ванной рукой или термометром, чтобы убедиться, что она не очень горячая. Очень горячей водой можно ошпарить ноги, при этом подобные раны заживают очень медленно. Ванны для ног должны длиться не более 5 мин, при длительном мытье ног здоровая кожа становится мягкой, а между пальцами она очень сильно размокает. Не следует пользоваться щеткой или массажной перчаткой, необходимо избегать всего, что может вызвать раздражение кожи – это может привести к повреждению тканей. Рекомендуется применять мочалку и нейтральное мыло (без химических добавок) и осторожно, не растирая, вытирать ноги промакивающими движениями.

После душа или плавания ноги нужно тщательно просушить полотенцем или феном (прохладный воздух).

Регулярный контроль за ногами

Ноги подвергаются ежедневному осмотру, чтобы вовремя обнаружить волдыри, порезы, царапины и другие повреждения, через которые может проникнуть инфекция. Необходимо особенно тщательно осмотреть промежутки между пальцами! Подошвы стоп можно легко осмотреть с помощью зеркала. Если пациент не может сделать это сам, то ему необходимо попросить сделать это кого-либо из членов семьи.

Нельзя подвергать ноги воздействию жары или холода! Если ноги мерзнут по ногам, рекомендуется надевать теплые носки, в том числе на ночь. Никогда нельзя

пользоваться грелками или другими горячими предметами для согревания ног. Во время отпуска нельзя допускать, чтобы ноги загорали.

Никогда нельзя применять: острые предметы (лезвия, ножницы, бритвы); сильнодействующие мази от мозолей; мозольный пластырь, дезодорант, пудру.

Помните!

Мозоли и ороговевшие участки кожи всегда имеют причину: неправильная форма ноги, неправильно подобранная обувь.

Очень важно ежедневно менять носки или тулки. Нельзя носить заштопанные носки или носки с тугей резинкой.

Не рекомендуется ходить босиком, даже дома. На работе рекомендуется пользоваться специальной рабочей обувью. По возможности, лучше не носить резиновые сапоги.

При налгзии сухой кожи необходимо втирать в кожу тонкий слой нейтрального крема (на ланолиновой или вазелиновой основе). Нельзя наносить крем между пальцами. Не рекомендуется пользоваться тальком или другими присыпками — это размягчает кожу.

Если ноги потеют, очень важно не допустить размягчения кожи. Несколько раз в день необходимо мыть ноги и хорошо просушивать кожу.

Длинные, очень короткие или плохо обрезанные ногти могут повредить кожу или привести к инфекции. Для обрезания ногтей используются ножницы с закругленными концами. Стричь ногти можно только прямо; уголки аккуратно подпиливаются. Нельзя пользоваться острыми ножницами, лезвием, ножом, острыми предметами. Этими предметами можно пораниться. Если у пациента плохое зрение, необходимо попросить кого-либо ему помочь.

Большому СД рекомендуется ежедневно осматривать свою обувь — не попали ли в нее посторонние предметы, не порвана ли подкладка. Все это может поранить или натереть кожу ног. Необходимо покупать только ту обувь, которая с самого начала удобно сидит на ноге. При покупке примерка обуви должна происходить во вторую половину дня (ноги к этому времени отекают, и размер стопы увеличивается). Хорошая обувь легкая и из мягкой кожи. Подошва не должна быть скользкой и кожаной. Каблуки не должны быть слишком низкими или слишком высокими (2—2,5 см для мужчин, 3—3,5 см для женщин). Нежелательно, чтобы обувь была слишком узкой или широкой. Нельзя носить обувь, которая натирает ногу. Регулярно проверяются каблуки; если они стоптались, обувь необходимо отнести в ремонт. Нельзя носить обувь с металлическими набойками, это может нарушить Вашу походку.

Если на ногах появилась рана, необходимо продезинфицировать ее с помощью бесцветного, не содержащего спирт антисептического вещества (исключая перекись водорода, например хлоргексидин). Накладывается сухая стерильная повязка. Исключается применение мазей, антибиотиков местного действия или красящих веществ — это может увеличить рану. Необходимо обязательно обратиться к врачу!

У больных с синдромом диабетической стопы проводятся две принципиально различные группы операций: *реконструктивные сосудистые операции* и *хирургическое легение гнойно-некротических форм*.

Основными показаниями к проведению реконструктивного оперативного лечения являются неэффективность консервативной терапии, сохранение или про-

грессирование критической ишемии при отсутствии гнойно-некротического очага в оперируемой области.

Наиболее частой операцией является шунтирование с использованием аутовены, либо сосудистого протеза из политетрафторэтилена. Важными критериями проходимости шунтов после оперативного лечения считаются клинические показатели: восстановление периферической пульсации, исчезновение ишемических болей при ходьбе, а также нормализация плече-лодыжечного индекса и транскутанного напряжения кислорода. Следует отметить, что в связи с тем, что эластичные свойства искусственного сосудистого протеза отличаются от свойств сосудов пациента, результаты исследования плече-лодыжечного индекса после протезирования артерии могут быть несколько завышенными и не соответствовать истинному кровотоку по шунту.

Лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы проводится в гнойном отделении. Спектр возможных операций достаточно широк: от локальной хирургической обработки раны до ампутации конечности.

Показаниями к срочным оперативным вмешательствам являются влажная гангрена пальцев и стопы, флегмона стоп, флегмона стопы с переходом воспаления на голень, глубокие абсцессы стопы, гнойно-некротические раны, не имеющие адекватного дренирования, отдаленные септические метастатические очаги, вновь образующиеся абсцессы и плохо дренирующиеся затеки.

Во всех других случаях гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы хирургическое лечение может проводиться в плановом порядке после установления факта отсутствия положительной динамики на фоне консервативной терапии. Что касается конкретных методик операций, то они изложены в соответствующих руководствах по хирургии.

1.3.12. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины

Сахарный диабет и функция яичников. Сахарный диабет оказывает отрицательное воздействие на репродуктивную систему женщины. В доинсулиновый период сахарный диабет 1-го типа сопровождался задержкой полового созревания девушек и нарушением менструального цикла вплоть до аменореи у взрослых женщин. Неудовлетворительная инсулинотерапия диабета 1-го типа, возникшего в допубертатном возрасте, приводит к формированию синдрома Мориака, одним из проявлений которого является первичная аменорея. Менее выраженная декомпенсация сахарного диабета сопровождается задержкой полового развития и нарушениями менструального цикла, обычно по типу опсоменореи. Опсоменорея выявляется у 20–30 %, аменорея у 4–5 % молодых женщин с сахарным диабетом 1-го типа. У больных с сохраненным менструальным циклом в лютеиновую фазу и во время месячных наблюдается увеличение потребности в инсулине.

В основе нарушений менструального цикла при сахарном диабете 1-го типа лежит нормогонадотропная недостаточность яичников (Айламазян Э. К. [и др.], 2004). Лютеиновая недостаточность или ановуляция с инициацией доминантного фолликула проявляется опсоменореей, ановуляция без инициации доминантного фолликула — первичной или вторичной аменореей. Содержание гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) в крови обычно не выходит за пределы колебаний их базального уровня у здоровых женщин, овуляторный пик гонадотропинов

отсутствует или снижен. Уровень прогестерона в крови на 20–23-й день цикла соответствует лютеиновой недостаточности или ановуляции. Ультразвуковое исследование у 20 % женщин выявляет вторичный поликистоз яичников.

Гормональная недостаточность яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа обусловлена усилением опиоидного торможения продукции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом и повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. При этом введение эстрадиола, модулирующего предовуляторное повышение эстрогенов в крови здоровых женщин, не вызывает адекватного усиления секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Позитивная обратная связь между яичниками и гипофизом, формирующаяся в пубертатном возрасте, необходима для роста доминантного фолликула и овуляции. Отрицательная реакция на экзогенный эстрадиол у больных с аменореей говорит о незавершенности процесса полового созревания. Другой возможной причиной овариальной недостаточности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа является аутоиммунное поражение яичников. В крови больных при этом определяются антиовариальные аутоантитела. Разрушение значительной части фолликулярного аппарата яичников может привести к развитию гипергонадотропной аменореи.

Гормональная недостаточность яичников у женщин с сахарным диабетом 2-го типа нередко сопровождается гиперандрогемией и гирсутизмом. Развивающаяся в ответ на инсулинорезистентность компенсаторная гиперинсулинемия тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены в яичниках и способствует их кистозной дегенерации. При этом проявления сахарного диабета 2-го типа (или нарушения толерантности к глюкозе) сочетаются с клиникой синдрома поликистозных яичников (центральное ожирение, гирсутизм, бесплодие). Гормональное обследование выявляет снижение уровня прогестерона в крови на 20–23-й день цикла, абсолютную или относительную гиперпродукцию ЛГ (отношение ЛГ/ФСГ более 2) и гиперандрогемию (увеличение содержания в крови общего и/или свободного тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона). Ультразвуковое исследование органов малого таза показывает увеличение объема и утолщение капсулы яичников, по их периферии определяется более 10 атретических фолликулов диаметром менее 7 мм.

Основным принципом лечения гормональной недостаточности яичников у больных диабетом является строгая компенсация свойственных диабету метаболических нарушений. При сахарном диабете 1-го типа для компенсации метаболических нарушений используется функциональная (интенсивная, базис-болюсная) инсулинотерапия, модулирующая базальную (инсулин пролонгированного действия) и стимулированную (инсулин короткого или ультракороткого действия) секрецию инсулина поджелудочной железой здорового человека.

Процесс восстановления менструального цикла происходит поэтапно: от аменореи через опсоменорею к регулярному циклу и от ановуляции через лютеиновую недостаточность к полноценному овуляторному циклу. При наличии аутоиммунного оофорита целесообразно применение иммуномодулирующих средств. Лечение гормональной недостаточности яичников у больных сахарным диабетом 2-го типа направлено на устранение гирсутизма и/или восстановление овуляторного цикла и преодоление бесплодия. Нормализация массы тела и гликемии позволяет добиться успеха в обоих этих направлениях. Для снижения

массы тела назначают субкалорийную диету, бигуаниды (метформин в суточной дозе 1500 мг) и физические упражнения.

Поликистоз яичников и клинические проявления гиперандрогенемии могут быть уменьшены с помощью рецепторных антагонистов андрогенов (ципротерона ацетат в составе эстроген-гестагенных препаратов в циклическом режиме, спиронолактон в дозе 200–300 мг/сут). Применение эстроген-гестагенных препаратов у больных с микрососудистыми осложнениями диабета не показано. При планировании беременности сахароснижающие сульфаниламидные препараты, бигуаниды и рецепторные антагонисты тестостерона отменяют. Если компенсации диабета не удастся достичь с помощью диетических ограничений, больным назначают болусную или базис-болусную интенсивную инсулинотерапию.

Сахарный диабет и беременность. Физиологическая беременность на ранних стадиях сопровождается усилением утилизации глюкозы и увеличением количества жировой ткани в организме матери. Основные гормонально-метаболические изменения при беременности связаны с формированием нового эндокринного органа — плаценты, секретирующей в кровоток матери белковые и стероидные гормоны. К ним относятся хорионический гонадотропин, обладающий биологическими свойствами лютеинизирующего гормона, плацентарный лактогенный гормон (ПЛГ), сходный по ряду биологических свойств с гормоном роста и пролактином гипофиза, прогестерон и эстрогены. В III триместре беременности суточная продукция плацентарных гормонов достигает огромных величин и составляет для прогестерона 300–400 мг, для эстриола 200 мг, для ПЛГ 1,5–2 г.

Возрастающая секреция эстрогенов вызывает гиперплазию лактотрофов и увеличение размеров гипофиза. Содержание пролактина в крови в течение беременности возрастает от 300–500 мМЕ/л до 4000–7000 мМЕ/л и более. Секреторное действие ПЛГ и пролактина на молочную железу блокируется половыми стероидными гормонами плаценты. С гормональной функцией плаценты, в первую очередь с возрастающей продукцией ПЛГ, связаны мобилизация жира из депо, снижение утилизации глюкозы инсулиночувствительными тканями. Развивающаяся инсулинорезистентность способствует повышенному использованию продуктов липидного обмена, в то время как глюкоза сберегается для питания плода, для которого она является основным источником энергии.

Во время беременности гликемия натощак снижается. Это явление получило название «феномен ускоренного голодания». Глюкоза проходит через плацентарный барьер путем усиленной диффузии в зависимости от градиента концентрации и утилизируется плодом в 2–3 раза быстрее, чем во взрослом организме. Легко проходят через плаценту путем диффузии кетоновые тела, в ограниченном количестве — свободные жирные кислоты. В отношении аминокислот установлен активный транспортный механизм. Инсулин не проникает через плацентарный барьер. Превышение физиологической гликемии способствует увеличению перехода глюкозы через плаценту и вызывает гиперплазию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, гиперинсулинемию и, как следствие, макросомию плода.

Наблюдающееся во время беременности снижение почечного порога для глюкозы, возможно, направлено на уменьшение отрицательного влияния на плод гипергликемии, вызванной алиментарными факторами на фоне обуслов-

ленной плацентарными гормонами инсулинорезистентности. Диабетогенные свойства беременности способствуют развитию преходящего нарушения толерантности к глюкозе (диабета беременных) и существенно отражаются на течении различных типов сахарного диабета.

Гестационный диабет представляет собой нарушение толерантности к глюкозе различной степени тяжести, возникающее во время беременности. Гестационный диабет осложняет течение 2–3 % всех беременностей, однако нередко это заболевание остается недиагностированным. Проявления гестационного диабета обычно носят скрытый характер и могут быть выявлены лишь при проведении целенаправленного скрининга в группах риска. Предрасполагают к развитию заболевания возраст беременной старше 30 лет, избыточный вес, отягощенная в отношении сахарного диабета наследственность, наличие нарушения толерантности к глюкозе при предыдущих беременностях, рождение в прошлом ребенка с большой массой тела (более 4000 г), мертворождение, невынашивание беременности в анамнезе, глюкозурия, наличие многоводия при данной беременности.

Гестационный диабет имеет много общих черт с сахарным диабетом 2-го типа. Обе эти формы диабета характеризуются нарушенной секрецией инсулина, инсулинорезистентностью. Кроме того, женщины, перенесшие гестационный диабет, в дальнейшем имеют значительный риск развития сахарного диабета 2-го типа (у 50 % развивается сахарный диабет 2-го типа через 5–10 лет после родов (Ven-Nagoush A., 2003)). Для диагностики гестационного диабета рекомендуется использовать предложенную В. Г. Барановым пробу на толерантность к глюкозе (ПТГ) с нагрузкой 50 г глюкозы на 1 м² поверхности тела (рассчитывается по таблице Дюбуа). Диагноз гестационного диабета считается установленным, если два или более показателей гликемии, определяемой в капиллярной крови, превышают следующие значения: 5,5–9,4–7,7 ммоль/л (натощак, через 1 ч и через 2 ч после глюкозной нагрузки) (Алипов В. И. [и др.], 1989). При наличии факторов риска показано проведение ПТГ после 16 нед. беременности. В случае нормальной ПТГ в первой половине беременности необходимо повторить ПТГ при сроке беременности 24–28 нед.

Влияние беременности на диабет. В доинсулиновый период беременность, которая наступала у 2–5 % больных диабетом, в половине случаев приводила к материнской смертности. Вероятность рождения живого ребенка была крайне мала. С введением инсулинотерапии материнская смертность является исключением, однако перинатальная гибель плодов и новорожденных без специализированного наблюдения и лечения может достигать 20–30 %.

Сахарный диабет является медицинским показанием для прерывания беременности. При настойчивом желании женщины сохранить беременность обязанностью врачей является создание оптимальных условий для благоприятного ее завершения как для матери, так и для ребенка. Вместе с тем имеются абсолютные противопоказания для пролонгирования беременности: диабетическая нефропатия с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин, выраженной протеинурией более 3 г/сут; нелеченная пролиферативная ретинопатия; автономная нейропатия; ишемическая болезнь сердца. Сохранение беременности нежелательно, если уровень гликозилированного гемоглобина превышает 10 %. В лечении сахарного диабета при беременности основной целью является достижение строгого метаболического контроля. Для достижения компенсации необходимо

стремиться к тому, чтобы уровень глюкозы в крови натощак был в пределах 3,3–5,5 ммоль/л, через 1 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия) менее 7,2 ммоль/л, а через 2 ч после приема пищи не превышал 6,6 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина был менее 6,5 %. Определение глюкозурии не имеет практического значения при контроле за состоянием углеводного обмена, так как во время беременности почечный порог проходимости для глюкозы снижается у большинства женщин.

Принципы диетотерапии заключаются в исключении легкоусвояемых углеводов, дробном приеме пищи (5–6 раз в день с интервалами 2–3 ч). Калорийность суточного рациона определяют из расчета 30–35 ккал/кг идеального веса. В среднем она составляет 1800–2400 ккал (40–45 % калорийности рациона должно приходиться на углеводы, 20–30 % на белки и 30 % на жиры). При наличии кетонурии добавляются легкоусваиваемые углеводы.

Умеренная ежедневная физическая нагрузка способствует снижению уровня глюкозы в крови и потребности в инсулине. При отсутствии компенсации сахарного диабета 2-го типа и гестационного диабета на фоне соблюдения диеты назначается инсулинотерапия в болюсном или базис-болюсном режиме. Использование пероральных сахароснижающих препаратов и бигуанидов во время беременности противопоказано из-за их тератогенного действия. Перевода на инсулинотерапию при беременности требуют от 40 до 80 % больных сахарным диабетом 2-го типа. При гестационном диабете необходимость в инсулинотерапии возникает в 10–30 % случаев в болюсном или базис-болюсном режиме. При сахарном диабете 1-го типа больные еще до беременности получают инсулин.

Во время беременности используется функциональная инсулинотерапия. Преимуществами данной инсулинотерапии является снижение частоты гипогликемических состояний, более стойкая компенсация сахарного диабета. Наиболее современный метод интенсивной инсулинотерапии — непрерывное подкожное введение инсулина с помощью дозатора. При терапии с помощью дозатора используется только один вид инсулина ультракороткого или короткого действия в болюсном и базисном режиме. Программирование различных базальных скоростей введения инсулина в зависимости от времени суток позволяет избежать феномена «утренней зари» (повышение гликемии в ранние утренние часы вследствие выброса контринсулярных гормонов) и добиться более быстрого достижения компенсации сахарного диабета.

Вследствие повышенной утилизации глюкозы в ранние сроки беременности наблюдается снижение потребности в инсулине, достигая минимальных значений в 9–11 нед. беременности (89,3 % от исходной). Присоединение раннего токсикоза и связанное с ним уменьшение потребления пищи увеличивает вероятность гипогликемии. С наступлением второй половины беременности и развитием инсулинорезистентности потребность в инсулине постепенно возрастает, достигая максимальных значений в 32–33 нед. (140–160 %). У части больных с низким уровнем ПЛГ в крови во второй половине беременности отсутствует повышение потребности в инсулине, и может наступить антенатальная гибель плода. С 35 недель беременности наблюдается постепенное снижение потребности в инсулине до 80–75 % от исходной.

Снижение потребности в инсулине может начаться раньше при выраженной плацентарной недостаточности, которая часто встречается у больных с сосудистыми осложнениями сахарного диабета и может потребовать досрочного пре-

рывания беременности. Потребность в инсулине остается низкой в течение первых двух дней послеродового периода. Начиная с 3-го дня после родов потребность в инсулине начинает возрастать и быстро достигает исходного уровня. Соотношение базисной и болюсной доз инсулина во время беременности не меняется и составляет в среднем 40–60 %.

Свойственная сахарному диабету 1-го типа склонность к кетоацидозу усиливается во время беременности в связи с феноменом «ускоренного голодания» и возрастающим липолизом. Выраженные проявления диабетического кетоацидоза могут развиваться стремительно на фоне относительно невысокой гипергликемии. Склонность к кетоацидозу существенно усиливается при снижении энергетической ценности питания или 12-часовом голодании (Алипов В. И. [и др.], 1989). Возникающие при этом метаболические сдвиги приводят к нарушению жизнедеятельности плода и иногда являются причиной его антенатальной гибели. У больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, гипогликемические состояния в I триместре беременности редки. Дозы вводимого инсулина, необходимые для поддержания нормогликемии, со второй половины беременности увеличиваются в большей степени, чем у беременных с 1-м типом сахарного диабета, чаще наблюдается инсулинорезистентность. Кетоацидоз развивается редко.

С увеличением срока беременности происходят значительные изменения гемодинамики: увеличивается частота сердечных сокращений, минутный объем и сердечный выброс; возрастает диастолическое артериальное давление, достоверно увеличивается объем циркулирующей крови. Скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 40–60 % (Bar J., 2003). Эти факторы могут способствовать прогрессированию микрососудистых осложнений сахарного диабета во время беременности. Влияние беременности на сосудистые осложнения сахарного диабета зависит от степени компенсации диабета до беременности и на протяжении беременности, выраженности осложнений сахарного диабета до беременности, присоединения гестоза во второй половине беременности. Приблизительно у трети больных во время беременности наблюдается ухудшение ретинопатии и нефропатии, которое носит транзиторный характер (Боровик Н. В. [и др.], 2004; Bar J., 2003).

Влияние диабета на течение беременности, роды и послеродовый период. Сахарный диабет оказывает неблагоприятное действие на течение беременности на всем ее протяжении. В первом триместре беременность при сахарном диабете 1-го типа осложняется угрозой прерывания в 13,4 % случаев (Ланцева О. Е. [и др.], 1997), при сахарном диабете 2-го типа в 36 % случаев. Невынашивание чаще наблюдается у женщин с предшествующей гормональной недостаточностью яичников, при декомпенсированном диабете. Использование препаратов прогестерона требует тщательного контроля за уровнем глюкозы в крови и своевременного увеличения доз инсулина.

Вторая половина беременности осложняется гестозом (отеки беременных, нефропатия, преэклампсия) у 60–80 % больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г., 1996; Bar J., 2003). Особенности течения гестоза является раннее появление, быстрота развития и стойкость симптомов, тяжесть течения и малая эффективность проводимых лечебных мероприятий. Наличие и выраженность микрососудистых осложнений сахарного диабета коррелирует с тяжестью гестоза, степенью плацентарной недостаточности и час-

тотой антенатальной гибели плода. При этом имеется прямая зависимость между уровнем среднесуточной гликемии в первой половине беременности и степенью тяжести гестоза. Тяжелые формы гестоза чаще встречаются у больных с сосудистыми осложнениями сахарного диабета (Bar J., 2003). Высокий риск развития гестоза имеют больные с диабетической нефропатией (Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г., 1996; Bar J., 2003). Многоводие при сахарном диабете 1-го и 2-го типов встречается у 20–60 % беременных женщин. Снижение иммунологической реактивности и глюкозурия создают благоприятные условия для развития урогенитальной инфекции. Частота урогенитальных инфекций у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов колеблется в пределах от 5 до 10 %.

Оптимальным вариантом ведения больных с различными типами сахарного диабета во время беременности является наблюдение в специализированных центрах. Амбулаторно женщины посещают эндокринолога и акушера-гинеколога до 30 нед. беременности 1 раз в 2 нед., далее 1 раз в неделю. Необходимым условием является регулярный самоконтроль гликемии 4–6 раз в сутки (с записью результатов в дневнике), контроль гликозилированного гемоглобина 1 раз в 2 мес. Проводится осмотр окулиста методом прямой офтальмоскопии и биомикроскопии сетчатки с помощью асферических линз, обследование функции почек в каждом триместре беременности. При планированной беременности и компенсированном диабете женщины госпитализируются в родоразрешительное отделение перед родами (в 36 нед. беременности) для выбора срока и метода родоразрешения.

Осложнения при родах в значительной степени определяются наличием диабетической фетопатии. Оптимальным сроком родоразрешения при всех типах диабета считается 37/38 нед. беременности. Показаниями со стороны матери к досрочному родоразрешению является тяжелый, не поддающийся терапии гестоз, прогрессирование диабетической нефропатии. В большинстве случаев досрочное родоразрешение проводится в связи с появлением признаков нарушения жизнедеятельности плода. Частота преждевременных родов при сахарном диабете составляет 25–60 % (Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г., 1996). Родоразрешение до 35 нед. беременности повышает неонатальную заболеваемость и смертность. Сохранение беременности до 40 нед. при сахарном диабете 1-го типа повышает вероятность антенатальной гибели плода. Частыми осложнениями родов у больных сахарным диабетом являются преждевременное излитие околоплодных вод (20–40 %) и слабость родовой деятельности (23–30 %) (Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г., 1996). Выбор оперативного родоразрешения определяется в основном акушерскими факторами (тяжелый гестоз, прогрессирующая гипоксия плода, предлежание плаценты, макросомия плода).

Показанием к оперативному родоразрешению является прогрессирование диабетической пролиферативной ретинопатии. Частота родоразрешения путем кесарева сечения при сахарном диабете 2-го типа составляет 22–55 %, при сахарном диабете 1-го типа достигает 80 %. При родоразрешении через естественные родовые пути при наличии крупного плода возрастает риск травматизации мягких тканей родового канала, у плода — дистопии плечиков и перелома ключицы. Повышается риск кровотечения при родах и в раннем послеродовом периоде. В день родов дозы инсулина необходимо снизить в 2–2,5 раза.

В случае самопроизвольного родоразрешения подкожно вводят инсулин короткого действия и начинают инфузию 5 % раствора глюкозы. Во втором периоде родов переходят на введение 10 % раствора глюкозы. Накануне операции ке-

сарева сечения на 20–30 % уменьшают дозу вводимого на ночь продленного инсулина. В день операции подкожно вводят инсулин короткого действия (доза снижается в 2–2,5 раза) и начинают внутривенное капельное введение 10 % раствора глюкозы в объеме 600 мл в течение 4–6 ч.

В течение первых суток после родов исчезает из циркуляции ПЛГ, к 3-м суткам — плацентарные стероидные гормоны; нормализуется повышенный во время родов уровень АКТГ, кортизола и катехоламинов в крови. С этим связано повышение чувствительности к инсулину и значительное снижение доз инсулина у рожениц в первые 2–3 дня послеродового периода.

В течение первых двух дней после оперативного родоразрешения женщинам с диабетом 1-го типа введение инсулина с последующим внутривенным введением 10 % раствора глюкозы проводят два раза в день. С третьих суток больных переводят на базис-болюсную инсулинотерапию. Декомпенсация диабета в послеродовом периоде способствует возникновению инфекционных осложнений (эндометрит, мастит) и гипогалактии. У больных диабетом 2-го типа применение сульфаниламидных противодиабетических препаратов и бигуанидов в период вскармливания ребенка грудью противопоказано. Компенсации диабета достигают с помощью диеты или ее сочетания с функциональной инсулинотерапией. Нарушение толерантности к глюкозе у больных гестационным диабетом сохраняется в течение одной-двух недель после родов. Это дает возможность ретроспективной диагностики гестационного диабета у женщин, родивших крупных детей (более 4000 г). Профилактика ожирения у женщин, перенесших гестационный диабет, одновременно является профилактикой сахарного диабета 2-го типа.

Влияние диабета на развитие плода и состояние новорожденного. Отрицательное влияние гипергликемии и гиперкетонемии на эмбрион в ранние сроки беременности проявляется увеличением частоты пороков развития плода (диабетическая эмбриопатия). Пороки развития наиболее часто затрагивают скелет, сердце, центральную нервную систему, мочеполовую систему. Частота пороков развития плода при сахарном диабете 1-го и 2-го типов составляет 9,5 %, при декомпенсированном диабете увеличивается до 20 %, при гестационном диабете составляет 2,8 %. Большая часть пороков формируется до 7-й недели беременности. Это диктует необходимость строгого контроля гликемии с этапа планирования беременности.

Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гликозилированного гемоглобина в крови на ранних сроках беременности и частотой эмбриопатии. Частота самопроизвольных аборт при сахарном диабете 1-го и 2-го типов составляет 10 %. У плодов беременных женщин с сахарным диабетом в два раза чаще встречаются анэнцефалия, пороки сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки, комбинированные пороки сердца), атрезия прямой кишки.

Во второй половине беременности влияние сахарного диабета на развитие плода приводит к развитию диабетической фетопатии, внутриутробной задержке развития и гибели плода. Внутриутробная задержка развития плода наблюдается реже, чем макросомия плода. В основе ее лежит плацентарная недостаточность, развивающаяся на фоне диабетической микроангиопатии. Вследствие гипергликемии у матери развивается гиперинсулинемия у плода, ведущая к формированию диабетической фетопатии.

Из симптомокомплекса диабетической фетопатии следует выделить два основных взаимосвязанных признака: гиперплазию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы плода и превышение массы тела над нормой, соответствующей гестационному возрасту. Диагностировать диабетическую фетопатию с помощью ультразвукового метода помогают вычисление отношения окружности головы к окружности живота плода. На диабетическую фетопатию указывает наличие двойного контура тела плода. Этот признак появляется вследствие повышенного отложения подкожного жира.

Рост и развитие плода оценивают с помощью ультразвуковой фетометрии. В течение беременности ультразвуковое исследование проводится на следующих сроках: в 11–12 нед. беременности для исключения грубых пороков развития плода; в 18–22 нед. беременности для получения информации о строении практически всех органов и систем плода, количестве околоплодных вод, локализации плаценты; в 28–32 нед. беременности и перед родами с целью определения размеров плода, оценки объема околоплодных вод.

На основании полученных фетометрических показателей можно вычислить предполагаемую массу тела плода. При наличии диабетической фетопатии определение массы тела плода по бипариетальному размеру затруднительно-прогнозируемая масса тела плода нередко оказывается меньше фактической. Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах плода, пуповины и в маточных артериях проводится с 32 нед. беременности, по показаниям — в более ранние сроки (с 27 нед.). Систолюдиастолическое соотношение в артерии пуповины более 3,5 свидетельствует о гипоксии плода (Федорова М. В. [и др.], 2001). Кардиотокография проводится с 28 нед. беременности 1 раз в 2 нед. Для лечения плацентарной недостаточности используются вазоактивные средства, антигипоксанты, антиоксиданты.

Гиперинсулинемия замедляет созревание легких плода. Риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного при родоразрешении больной сахарным диабетом до 36 нед. в 5–6 раз выше, чем в популяции. Оценка зрелости легких плода является важным методом в выборе срока родоразрешения больной сахарным диабетом. Развитие респираторного дистресс-синдрома маловероятно, если соотношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах превышает 2,0. Сурфактантная система легких содержит фосфатидилглицерол, который появляется в амниотической жидкости только с 35-й нед. беременности. При определении фосфатидилглицерола в амниотической жидкости риск развития респираторного дистресс-синдрома не превышает 1 % (Cutuli A., 2003).

Высокую корреляцию со степенью зрелости легких имеет протеин-35, определяемый в амниотической жидкости иммуносорбционным методом. Родоразрешение до 35 нед. повышает неонатальную заболеваемость и смертность. Если начальные признаки нарушения жизнедеятельности плода выявляются задолго до достижения оптимального для родоразрешения срока и имеются данные о незрелости легких, необходимо провести профилактику респираторного дистресс-синдрома у плода (до 35 нед. беременности). Назначаются глюкокортикостероиды — дексаметазон в суточной дозировке 8 мг в течение 3 дней. Возможное развитие умеренной гипергликемии на фоне приема дексаметазона регулируется увеличением дозировок инсулина. В случае нарастания гипоксии плода проводится экстренное родоразрешение.

Диабетическая фетопатия при сахарном диабете 1-го и 2-го типов встречается у 75–85 % новорожденных, при гестационном диабете – у 49 % новорожденных (Федорова М. В. [и др.], 2001). Основными проявлениями диабетической фетопатии являются макросомия (масса тела новорожденного более 4000 г), гипогликемические состояния, гипокальциемия, гипомagneзиемия, полицитемия, гипербилирубинемия, кардиомиопатия, незрелость легочной ткани и центральной нервной системы. Для диабетической макросомии характерно сочетание широкого плечевого пояса с относительно небольшими размерами головы.

Рождение крупных и гигантских детей у больных сахарным диабетом объясняется чрезмерным поступлением питательных веществ к плоду вследствие гипергликемии и гиперлипидемии матери, развитием у плода гиперинсулинизма и ожирения. При этом новорожденные имеют характерный «кушингоидный» вид: утолщенный слой подкожной жировой клетчатки, пастозные и цианотичные кожные покровы. Выраженная макросомия чаще встречается у больных с относительной инсулиновой недостаточностью (сахарный диабет 2-го типа и гестационный диабет). Кроме характерных фенотипических признаков диабетическая фетопатия может проявляться в диспропорциональном строении некоторых внутренних органов. Гипертрофия одних органов (в первую очередь сердца, надпочечников, реже – печени и почек) может сочетаться с уменьшением массы других органов – мозга и вилочковой железы.

Основные нарушения, выявляемые в неонатальный период – дистресс-синдром, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, гипомagneзиемия. В первые дни жизни могут отмечаться вялость, сонливость, нарушение сосания, повышенная нервно-мышечная возбудимость. Дыхательные расстройства вследствие незрелости сурфактантной системы легких могут усугубляться метаболическим ацидозом и нарушением центральных механизмов регуляции дыхания. Дыхательные расстройства могут наблюдаться сразу при рождении ребенка или проявляться через несколько часов, постепенно нарастая к концу 2–3-х суток жизни.

Содержание глюкозы в крови ребенка при рождении составляет около 70–80 % от гликемии матери. Через 2–3 ч после родов уровень гликемии значительно снижается. Степень снижения гликемии в первые часы и дни жизни ребенка зависит от выраженности гиперплазии β -клеток островков Лангерганса. У большинства новорожденных от матерей с декомпенсированным сахарным диабетом наблюдается резкое падение содержания глюкозы в периферической крови. При гипергликемии у матери в родах развитие гипогликемии у новорожденного происходит в интервале от двух до четырех часов после рождения. При низком уровне глюкозы в крови матери при родах гипогликемия развивается сразу после рождения. Гипогликемические состояния приводят к гипоксии мозга новорожденного. Если плод испытывал гипоксию внутриутробно, гипогликемия в неонатальный период может значительно ухудшить состояние ребенка.

С целью профилактики гипогликемии новорожденным через 15–20 мин после рождения проводится промывание желудка изотоническим раствором натрия хлорида, далее проводится оральное введение 5 % раствора глюкозы из расчета 30 мл на 1 кг массы тела в сутки. Если через 1–2 ч после рождения гликемия составляет 1,7–2,2 ммоль/л, продолжается оральное введение 5 % рас-

твора глюкозы. Если через 2 ч после родов гликемия не превышает 1,7 ммоль/л, проводится внутривенное введение 10 % раствора глюкозы.

Частота гипертрофической кардиомиопатии составляет 18–35 %. Гипертрофическая кардиомиопатия может наблюдаться у новорожденных при различных типах сахарного диабета и в 10 % случаев ведет к тяжелым нарушениям кровообращения (Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г., 1996). Диагностика кардиомиопатии осуществляется на основании результатов эхокардиологического исследования. Гипертрофическая кардиомиопатия считается транзиторным состоянием и к шестому месяцу жизни наступает нормализация размеров сердца. При выявлении электролитных нарушений у новорожденного проводится их коррекция.

Планирование беременности при сахарном диабете 1-го типа, введение строгих критериев компенсации диабета и использование интенсивной инсулинотерапии во время беременности позволяет снизить перинатальную смертность в специализированных центрах до популяционного уровня. Планирование беременности подразумевает обследование женщин на наличие диабетических осложнений и их лечение, достижение компенсации сахарного диабета на этапе подготовки к беременности. На протяжении 6 мес. до зачатия и во время беременности уровень гликозилированного гемоглобина не должен превышать 6,5 % (Айламазян Э. К. [и др.], 1997). Нормализация гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина на этапе планирования и в первом триместре беременности приводит к снижению частоты пороков развития до 1,2–1,4 %.

На этапе планирования беременности целесообразен перевод больных на функциональную инсулинотерапию с использованием препаратов человеческого инсулина в режиме базис-болюсного введения. До начала 80-х годов прошлого столетия наличие пролиферативной ретинопатии являлось противопоказанием к беременности в связи с угрозой отслойки сетчатки и потери зрения. В настоящее время для лечения и стабилизации пролиферативных изменений на глазном дне эффективно используется лазерная фотокоагуляция сетчатки. При наличии диабетической нефропатии всем женщинам на этапе планирования беременности отменяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, так как они обладают тератогенным действием; осуществляется подбор гипотензивной терапии (α -метилдофа и антагонисты кальция).

Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом подразумевает образование женщин в области репродуктивного здоровья, создание мотивации к самоконтролю гликемии и обучение их методам саморегуляции сахарного диабета. На период обследования и лечения сопутствующей патологии проводится подбор контрацептивов. С контрацептивной целью применяются низкодозированные эстроген-гестагенные или гестагенные препараты у больных без выраженных микрососудистых осложнений диабета. До беременности проводится бактериологическое обследование с целью выявления и лечения урогенитальных инфекций. В течение 2 мес., предшествующих зачатию, и до 13 нед. беременности всем женщинам назначается фолиевая кислота в дозе 400 мкг/сут с целью снижения риска диабетической эмбриопатии.

Риск наследственной передачи сахарного диабета 1-го типа от родителей к детям относительно невысок и составляет при диабете у матери около 3 %, при диабете у отца около 10 %. Если диабетом больны оба родителя, риск развития заболевания существенно возрастает и достигает 30 %. При сахарном диабете 2-го типа риск наследственной передачи выше и составляет при диабете у одно-

го из родителей 15–30 %, при диабете у обоих родителей риск возрастает до 75 %.

1.4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.4.1. Общая характеристика и классификация

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) поджелудочной железы разнообразны как по функциям, морфологической структуре, так и по происхождению. В большей части они развиваются из гормонально активных клеток островков Лангерганса. Известно, что число таких клеток достигает 1,0–1,5 млн и в каждом островке определяется их до 100–200. Главную массу из них, как уже сообщалось, составляют β -клетки, выделяющие инсулин. Нейроэндокринные новообразования возникают и из других клеток островков ПЖ, что нашло отражение в ряде классификаций и попыток систематизировать разнообразие нейроэндокринных опухолей ПЖ.

И. А. Казанцева и Л. Е. Гуревич (2001) приводят классификацию НЭН и обращают внимание на особенности их морфологического строения и степень дифференцировки (табл. 1.28). Они ссылаются на T. Vanni Sacci [et al.] (1989), которые проводили иммуноцитохимические, ультраструктурные и морфометрические исследования.

Таблица 1.28

Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Вид опухоли	Характеристика
Доброкачественные	Высокодифференцированная аденома: инсулинома, нефункционирующая аденома
Пограничные (с неопределенным потенциалом злокачественности)	Высокодифференцированные опухоли без инвазии сосудов: инсулинома, гастринома, випома, глюкагонома, соматостатинома и пр., нефункционирующие опухоли
Опухоли с низкой степенью злокачественности	Высоко- и умеренно дифференцированная карцинома: инсулинома, гастринома, випома, глюкагонома, соматостатинома и пр., нефункционирующая карцинома
Опухоли с высокой степенью злокачественности	Низкодифференцированная карцинома (функционирующая и нефункционирующая)

Хорошо известны и многократно описывались опухоли, возникающие в экстраинсулярной ткани ПЖ. По ходу ее крупных протоков выявлены многочисленные эндокринные клетки, частью идентичные клеткам островков, частью относящиеся к диффузной эндокринной гастроэнтеропанкреатической системе, вырабатывающей пептидные гормоны и биогенные амины. К ним, в частности, относятся энтерохромаффинные ЕС-клетки, продуцирующие серотонин (5-гидрокситриптамин), некоторые еще не идентифицированные клеточные элементы, выделяющие катехоламины; пептидный гормональный продукт, близкий по своему действию к гастрину, секретлируемому G-клетками антрального отдела желудка. Последние, по-видимому, имеются и в островках ткани железы.

Гистогенез разнообразных по строению и функциям панкреатических новообразований довольно сложен и еще недостаточно изучен. Часть их развивается из специализированных эпителиальных клеток, другие — из клеточных элемен-

тов диффузной эндокринной системы паренхимы железы. Есть данные о том, что эндокринно активные новообразования происходят и из недифференцированных клеток протокового эпителия (незидиобласты) и поэтому имеют мультигормональный характер. Возможно развитие типичных нейроэндокринных новообразований ПЖ (гастрином, инсулином и др.) из эктопированных тканей этого органа. Неоднократно описывались такие новообразования в печени, воротах селезенки, стенке двенадцатиперстной кишки и даже в миокарде.

Кроме основных, отчетливо дифференцированных, клеток в островках ПЖ обнаруживаются и другие структуры, которые также проявляют функциональную активность и продуцируют вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП); гастроинтестинальный пептид (ГИП); АКТГ-подобную субстанцию; субстанцию, подобную гормону роста; субстанцию, подобную паратиреоидному гормону; кортикотропинпродуцирующую субстанцию (КТПС) (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001). На основе этих клеток также могут развиваться как функционально активные, так и бессимптомные опухоли, встречающиеся редко и описанные в единичных случаях: вилома, глюкагонома, соматостатинома, панкреатическая кортикотропинома, панкреатическая паратиреома, панкреатическая нейротензинома, ПШома.

Островковоклеточные структуры ПЖ богато иннервируются за счет постганглионарных нервных волокон симпатической (*ganglion ciliac*) и парасимпатической (*nervus vagus*) нервной системы. Эти нервные структуры также могут быть основой для развития новообразований в поджелудочной железе, как и в других местах желудочно-кишечного тракта. Такие структуры продуцируют нейроэндокринные пептиды: нейропептид-У, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, галонин и др.

Давно было отмечено морфологическое сходство ряда клеток, расположенных в разных органах. Еще Н. К. Кульчичский в 1887 г. обнаружил в слизистой оболочке кишечника клетки с базально расположенными гранулемами. Эти клетки имели общую функцию и выявлялись с помощью аргентаффиновой реакции. Возникло представление о том, что эти разбросанные по кишечнику аргентаффиновые клетки по существу представляют собой диффузную эндокринную железу. Далее выяснилось, что в ряде эпителиальных клеток выявляются особые по своей структуре светлые образования, которые выделяют биологически активные вещества в кровь (эндокриния) или окружающие ткани (паракриния). Такие клетки обнаруживались как в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, так и в бронхах, эпителии мочевыводящих путей, желчных и панкреатических протоках. Более того, их выявили в железистых образованиях, не относящихся к эндокринной системе, слюнных железах, а также в железах внутренней секреции с разным функциональным предназначением.

С тех пор как появилась возможность изучать и оценивать эндокринную функцию желез внутренней секреции, проводить цитохимические и ультраструктурные исследования, стало очевидно, что клетки аденогипофиза, хромаффиновые клетки надпочечников, β-клетки островков ПЖ, аргентаффиновые клетки желудочно-кишечного тракта проявляют во многом сходные функции (Воинов В. А., 1997; Старкова Н. Т., 2002). Эти клетки обладают способностью к синтезу биогенных аминов и гормонов полипептидной, белковой или гликопротеидной природы.

В 1968 г. А. Пеэрс объединил эти клетки разной локализации в единую систему «Amine precursor uptake decarboxylation», т. е. систему восприятия предшественника амина и его декарбоксилирования. По первым буквам этого названия появилось сокращение «APUD-система» (Головин Д. И. [и др.], 1983). Опухоли из нейроэндокринных клеток стали обозначать как апудомы. Д. И. Головин [и др.] (1983) предложили для эндокринных опухолей, секретирующих биогенные амины и пептидные гормоны, обобщающее название «инкреторные гранулоцитомы», для которых характерны два признака: эндокринная природа и цитоплазматические гранулы биологически активного вещества.

В 60-х и 70-х гг. XX в. очень активно велись исследования для выяснения типов инкреторных гранулоцитов и их локализации. В специальных руководствах, преимущественно патологоанатомов и эндокринологов, четко обозначаются те органы, в которых обнаруживаются инкреторные гранулоциты и вырабатываемые ими биологически активные продукты.

Клетки диффузной эндокринной системы могут стать источником своеобразных новообразований, которые были выделены в самостоятельную группу опухолей и получили название «карциноиды». Это доброкачественные опухоли, лишённые морфологических признаков злокачественности, но сохраняющие способность к метастазированию. Карциноиды могут секретировать гормонально-активные вещества и прежде всего серотонин, что и обуславливает характерный для них клинический признак — карциноидный синдром. Он проявляется в «приливах» крови к коже верхней части туловища, лица, поносах, приступах удушья.

По морфологической структуре многие авторы выделяют следующие варианты нейроэндокринных новообразований ПЖ независимо от их функционального типа:

- паренхиматозно-аденоматозный, солидный, трабекулярный, тубулярный, ацинарный;
- фиброзирующий (скиррозный) с участками гиалиноза, амилоидоза, очаговым ангиоматозом;
- смешанный;
- карциноидоподобный.

При наиболее частом *паренхиматозном* варианте ткань опухоли состоит из крупных полигональных, цилиндрических или вытянутых клеток со светлой, часто мелкозернистой цитоплазмой и крупными округлыми ядрами с нежным хроматином. Клетки образуют крупные солидные или трабекулярные структуры, окруженные прослойками соединительной ткани с проходящими в них тонкостенными щелевидными и синусоидного типа сосудами. Нередко вокруг мелких сосудов формируются эпителиальные розетки или железистоподобные ацинарные или тубулярные структуры. Опухолевые клетки и образующие ими структуры при паренхиматозном варианте строения нередко напоминают островки поджелудочной железы (так называемые островковоклеточные апудомы). Иногда узел состоит как бы из гигантских островков Лангерганса. Реже в ткани аденомы встречаются участки с протоковыми структурами экзокринного типа — так называемые островковопротоковые аденомы.

Опухоли паренхиматозного типа насыщены сосудами, иногда последние образуют в ткани узла участки кавернозного строения. Нередко имеют место очаговые кровоизлияния и участки некроза. В солидных и трабекулярных разно-

видностях островковоклеточного паренхиматозного варианта часто наблюдаются отложения гомогенных масс амилоида между базальной мембраной клеточных гнезд и кровеносными сосудами.

При *фиброзирующем* варианте в опухолевом узле преобладает разросшаяся фиброзная соединительная ткань, часто с распространенным гиалинозом соединительнотканых волокон и стенок сосудов, иногда с отложением амилоида. Эпителиальный компонент представлен тонкими тяжами и цепочками вытянутых опухолевых клеток, располагающихся между фиброзными прослойками, реже образующих железистоподобные структуры. В цитоплазме эпителиальных клеток нередко наблюдается мелкая зернистость. Опухолевый узел обычно окружен мощной фиброзной капсулой.

Смешанный вариант характеризуется утолщенной капсулой и крупными очагами фиброза в ткани узла, чередующимися с участками солидных, трабекулярных или аденоматозных разрастаний, иногда напоминающих гигантские островки Лангерганса. Отмечается очаговый гиалиноз коллагеновых волокон капсулы и фиброзных участков опухоли, а также стенок кровеносных сосудов. В некоторых опухолевых клетках определяется нежная зернистость.

Вышеописанные три варианта гистологического строения в той или иной степени обнаруживают сходство со структурой островков Лангерганса и наиболее характерны для опухолей, развивающихся из β - и α -клеток островкового аппарата.

Последний, *карциноидоподобный*, вариант панкреатических апудом встречается реже. Он напоминает строение карциноидов аппендикса, тонкой и слепой кишок. Опухоли этого типа имеют преимущественно альвеолярное строение и состоят из многочисленных четко очерченных небольших солидных островков округлой и неправильной форм с хорошо выраженными базальными мембранами. Клетки небольшие, светлые, мноморфные, с центрально расположенными круглыми ядрами с нежным хроматином. Кроме альвеолярных участков опухолевые клетки могут формировать тяжевидные и лентообразные структуры, разделенные прослойками гиалинизированной соединительной ткани. Периферической слой клеток альвеолярных гнезд и тяжей нередко образует палисады. Строма часто гиалинизирована, содержит многочисленные синусоидные сосуды. На фоне солидных альвеолярных структур нередко формируются псевдорозетки или железистоподобные образования.

Карциноидоподобный вариант строения наблюдается при некоторых гастринмах, випомах и серотониномах поджелудочной железы, что не исключает происхождения хотя бы части этих опухолей из функционально различных эндокринных элементов диффузной эндокринной системы поджелудочной железы.

Электронно-микроскопические исследования показали, что в клетках опухоли выявляются гранулы секрета размером 220 нм, хорошо видны цитомембрана и ядро. Аденоматозный солидный вариант аденомы характеризуется крайне неравномерным содержанием гранул секрета, наибольшее количество которых обнаруживается в клетках на периферии опухолевых комплексов вблизи сосудов. В большинстве клеток гранулы располагаются у базального полюса, имеют правильную округлую форму и отличаются высокой электронной плотностью. Их средний диаметр достигает 170 нм. При аденоматозном тубулярном варианте гранулы более мелкие (100 нм), и их электронная плотность неодинакова.

В ангиоматозном варианте были выявлены два типа клеток. Один из них характеризовался наличием «светлых» ядер правильной овальной формы. Ядра клеток другого типа отличались неправильной угловатой формой и более компактной структурой хроматина. В клетках обоих типов гранулы секрета имеют округлую форму, располагаются беспорядочно, немногочисленны. Их средний диаметр 100–160 нм.

Новообразования из клеток островков имеют сходное строение независимо от их функциональных особенностей. Доброкачественные опухоли — аденомы с некоторыми вариантами морфологического строения, злокачественные — аденокарциномы. Окончательный диагноз НЭН ПЖ может быть установлен только с помощью иммуногистохимического исследования. Морфологические признаки злокачественности эндокринных опухолей поджелудочной железы не всегда предполагают быстропрогрессирующее течение заболевания. Метастазы злокачественных островковых опухолей (инсулиномы, гастриномы) могут сохранять функциональную активность и продуцировать соответствующий гормон. При одной и той же клинической картине новообразования островковоклеточного происхождения в железе могут быть солитарный опухолевый узел, или аденоматоз, и гиперплазия островков.

Гиперплазия эндокринных желез может охватить не один, а сразу несколько эндокринных органов с выделением соответствующих гормонов. Клинически это проявляется развитием специфических оргоэндокринных (вещества поступают в кровь) или параэндокринных (активные вещества выделяются в окружающие ткани) синдромов. Это над учитывать при проведении дифференциальной диагностики и помнить о многообразии симптомов при обнаружении НЭН. Поражения нескольких эндокринных желез в научной литературе обозначаются терминами «множественный эндокринопатический синдром», «множественный эндокринный аденоматоз», «синдром множественных эндокринных опухолей». Чаще других применяется термин «множественные эндокринные неоплазии» (МЭН), когда выявляются новообразования в двух и более эндокринных железах.

Множественные эндокринные неоплазии поддаются определенной систематизации с учетом клинических проявлений заболевания. Множественную эндокринную неоплазию первого типа МЭН 1 описал П. Вермер (1954), в литературе она присутствует под названием «синдром Вермера». Синдром обусловлен генетически и наследуется по доминантному варианту. Опухоли, обуславливающие МЭН 1, возникают в ПЖ или стенке ДПК, околощитовидных железах (ОЩЖ) и аденогипофизе. В ОЩЖ обнаруживается обычно гиперплазия главных клеток, реже — аденома. Множественную эндокринную неоплазию второго типа (МЭН 2) обозначают как синдром или триада *Sipple*. Триада включает медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и гиперпаратиреоз. Этот синдром также относится к числу наследственных заболеваний и развивается по доминантному типу.

Разновидностью МЭН 2 являются множественные невромы слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и полости рта. Эту разновидность обозначают как МЭН 2Б, или МЭН 3 (Симоненко В. Б., 2000; Coperchini M. [и др.], 1996). Как в первом, так и втором варианте МЭН 2, вполне возможна активация инкреторных гранулоцитов желудка и кишечника, что может привести к гипергастринемии и развитию язвенной болезни ДПК, а упорный характер ее трактоваться как гастринома ПЖ. Важно всесторонне исследовать больных с нейроэндокрин-

ными новообразованиями ПЖ, которые на самом деле могут быть проявлением множественной эндокринной неоплазии.

Очень трудно охватить воедино все эндокринные структуры и развитие опухолей из разбросанных по всему организму апудоцитов. Причем одни и те же клетки нейроэндокринной APUD-системы могут синтезировать разные биологически активные вещества как пептидной природы (полипептиды, протеины, гликопротеины), так и биогенные амины путем декарбоксилирования их метаболитических предшественников. С одной стороны, концепция APUD-системы объединяет анатомические и гистологические структуры, вырабатывающие гормоны, с другой стороны, эта система оказывается функционально многообразной, позволяя конкретный клинический диагноз и определенную тактику лечения.

Убедительно доказано, что помимо, казалось бы, постоянной локализации нейроэндокринной опухоли с определенными свойствами, например инсулиномы или гастриномы в ПЖ, точно такими же функциями может обладать новообразование из эктопированных тканей, «заброшенных» в самые разные органы.

В. Б. Симоненко (2000) обращает внимание на отсутствие четкой номенклатуры опухолей нейроэндокринной системы и предлагает выделять три группы таких новообразований:

1. Апудомы:
 - а) эктопические, т. е. сецернирующие присущий для определенных исходных нейроэндокринных клеток гормон — инсулинома, глюкагонома, соматостатинома, ППома;
 - б) эктопические, т. е. сецернирующие не присущий клеткам поджелудочной железы гормон — гастринома, вилома.
2. Множественные эндокринные аденоматозы (или неоплазии).
3. Мультигормональные опухоли, выделяющие несколько разных по своему действию гормонов.

К апудомам относят и карциноиды ПЖ, происходящие из нейроэндокринных клеток с не совсем ясной физиологической функцией.

Такая классификация новообразований нейроэндокринной системы свидетельствует о функциональном и морфологическом многообразии опухолей ПЖ, проявляющих гормональную активность.

Помимо гормонально активных новообразований в ПЖ обнаруживаются аналогичные по морфологическому строению опухоли, протекающие бессимптомно и выявляемые случайно. К таким опухолям подход должен быть индивидуальным, но следует помнить, что нейроэндокринные новообразования очень склонны к озлокачеству, особенно если их размер превышает 2–2,5 см.

Нельзя не отметить, что в терминах, используемых в настоящее время в хирургической эндокринологии поджелудочной железы, отсутствуют четкость и единообразие. Одним и тем же терминам дается очень широкое толкование или, напротив, ограничивается их значение. В научной литературе применяются термины «островковоклеточные опухоли», «гормонально-активные новообразования», «эндокринные опухоли», «апудомы», «карциноид», «нейроэндокринные новообразования», «эндокринная неоплазия поджелудочной железы» и др. Например, гастриному именуют «гормонально-активной опухолью поджелудочной железы» или «небета-клеточной опухолью поджелудочной железы».

Современным представляется термин «нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы», и для этого есть определенные обоснования. Они ба-

зируются на структурном и функциональном подобии клеток нервной и эндокринной систем. Эти представления подтверждаются и неоднородностью морфофункциональной структуры нейроэндокринных опухолей ПЖ (Гуревич Л. Е., 1997; Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001).

Лечение при выявленных нейроэндокринных опухолях хирургическое, при злокачественных новообразованиях и метастазах опухоли показана лекарственная химиотерапия.

1.4.2. Инсулинома

Инсулинома — одна из наиболее частых нейроэндокринных опухолей ПЖ. Она составляет почти 80 % от всех известных гормональных новообразований этой железы (Калинин А. П. [и др.], 1993), хотя общая частота инсулином невелика — 2–4 случая на 1 млн населения в год (Старкова Н. Т., 2002). Если же исходить из этих общепризнанных статистических данных, то можно ожидать, что в нашей стране каждый год появляется 300–600 больных с инсулиномами. У женщин инсулинома встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

У большинства больных инсулинома бывает доброкачественной (80–90 %), у 10–20 % имеет признаки злокачественного роста. В литературе можно встретить два сходных термина: инсулинома и инсулома. Они применяются как синонимы, но это не совсем правильно.

Инсулома — гормонально-активная опухоль, развивающаяся из островков Лангерганса. *Инсулинома* — разновидность инсуломы, развивающаяся из базофильных инсулоцитов (β -клеток) панкреатических островков и продуцирующая избыточное количество инсулина. Иначе говоря, инсулома — обобщающее название островковоклеточной опухоли, а инсулинома — ее разновидность.

Как известно, инсулоциты (общее название клеток панкреатических островков) подразделяются на три вида: базофильные, ацидофильные и дефинитивные. В цитоплазме базофильного инсулоцита выявляются базофильные гранулы, секретирующие инсулин. В цитоплазме ацидофильного инсулоцита выявляются ацидофильные гранулы, секретирующие глюкагон. Инсулоцит дефинитивный, малодифференцированный, содержит небольшое количество водорастворимых гранул и обладает способностью к превращению в ацидофильный апудоцит.

Гиперинсулинизм — синдром, обусловленный гиперинсулинемией, вызывающей гипогликемическое состояние. Органический гиперинсулинизм, в отличие от функционального, развивается на основе морфологических структур, вырабатывающих в большом количестве инсулин. Это — инсулинома, аденоматоз и гиперплазия островковоклеточных элементов, незидиобластоз.

Несмотря на очень яркую клиническую картину органического гиперинсулинизма, в лечебной практике до сих пор приходится встречаться со случаями, когда ставятся самые разные диагнозы: нарушение мозгового кровообращения, диэнцефальный синдром, эпилепсия, и не возникает мысли о возможной инсулиноме и необходимости выполнить анализ на содержание глюкозы в крови. Более того, больных с затуманенным сознанием нередко считают алкоголиками и помещают в вытрезвители.

Инсулиномы могут быть как спорадическими (обычно одиночными) опухолями, так и множественными (наследственно-обусловленными), что создает диагностические сложности до операции, а также во время оперативного вмеша-

тельства. Инсулиномы локализуются в ПЖ, но в 1–2 % могут развиваться из эктопированной ткани.

Патологическая физиология. Изменения в организме, вызываемые инсулиномой, тесно связаны с временем открытия инсулина и известными признаками его передозировки (Антонов А. В., 2002). Опухоли из островковклеточной части ПЖ были известны еще в самом начале XX в., но определенная связь клинических симптомов заболевания с образовавшимся новообразованием из клеток островков Лангерганса стала проследиваться лишь в 20-х годах. Только когда Р. Грехэм из Торонто выполнил первую успешную энуклеацию опухоли из ПЖ и после этого устранились все признаки гипогликемии, реальность такой опухоли — инсулиномы — стала очевидной. Удаленное образование оказалось злокачественным, что явилось основанием для обсуждения вопроса о наиболее целесообразном объеме операции при обнаружении инсулиномы. Высказывались соображения о необходимости резекции ПЖ. Только с накоплением большого опыта в диагностике и лечении инсулиномой определилась определенная хирургическая тактика и выбор целесообразного объема оперативного вмешательства.

Многими исследователями достаточно полно изучены особенности синтеза инсулина, проинсулина, С-пептида в секреторных гранулах β -клеток островков Лангерганса, а также те изменения в организме, которые развиваются как при искусственных гипергликемиях, так и при эндогенном генезе.

Только в 50 % случаев инсулинома состоит из β -клеток. При многоклеточном (точнее разноклеточном) составе опухоли продуцируют, кроме инсулина, вазоактивный интестинальный пептид, секретин, гастрин, панкреатический полипептид, глюкагон, серотонин, мелатонин (Антонов А. В., 2002).

Инсулин — анаболический гормон, усиливающий синтез углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот. Он влияет на углеводный обмен, увеличивая транспорт глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей, стимулируя синтез гликогена в печени и подавление глюконеогенеза и гликогенолиза, что понижает уровень глюкозы в крови. Нормальный уровень инсулина совершенно необходим для полноценного функционирования всех органов и систем организма.

Гиперинсулинизм вызывает многочисленные нарушения в гомеостазе и прежде всего в функциях центральной нервной системы (ЦНС). Мозг не имеет запасов углеводов, в нем не происходит синтез глюкозы, а расход ее велик и постоянен (до 20 % от циркулирующей в крови). Гипогликемия ведет к активизации других систем организма и выбросу гормонов, прежде всего катехоламинов, кортизола, глюкагона, гормона роста. Она вызывает не только психоневрологические нарушения, но и влияет на кардиоваскулярную и гастроинтестинальную деятельность.

Патологическая анатомия. Консистенция инсулиномы плотная, но может быть мягкой при наличии кистозных полостей. Нередко опухоли бывают менее 10 мм, сохраняя выраженную секреторную активность. При множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1) инсулиномы обычно имеют небольшие размеры и рассеяны по всей железе (Hennington M., Detterbeeck F., 1997). Микроскопическое строение инсулином разнообразно. Чаще встречаются солидный и трабекулярный варианты, напоминающие структуру островков Лангерганса и состоящие из полигональных светлых клеток с мелкозернистой цитоплазмой и бледными ядрами. Нередки сочетания с псевдожелезистыми, перидитарными и тубулярными участками, напоминающими протоки эндокринной части железы;

более редок фиброзный вариант с гиалинозом стромы или отложениями амилоида.

При электронной микроскопии в инсулиноме определяются светлые и темные клетки с обширным шероховатым эндоплазматическим ретикулумом и часто с выраженным гипертрофированным комплексом Гольджи. Такое строение свидетельствует об интенсивном синтезе гормона. В клетках определяются крупные кольцевидные плотные секреторные гранулы, располагающиеся вблизи цитоплазматической мембраны, прилежащей к базальной мембране капилляров. Это способствует быстрому поступлению инсулина в кровеносное русло. Средний диаметр гранул 250 нм.

В окружающей ткани железы может развиваться очаговая узловая гиперплазия островкового аппарата в виде фонового процесса, предшествующего или сопровождающего развитие опухоли (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001). Наблюдается также новообразование островков Лангерганса из мелких протоков экзокринной части железы, так называемый незидиобластоз (Антонов А. В., 2002; Калинин А. П. [и др.], 1993).

Злокачественные инсулиномы относительно редки (10–20 %). Обычно они имеют большие размеры, выраженный клеточный полиморфизм, прорастают капсулу и окружающие ткани, дают метастазы в печень и регионарные лимфатические узлы.

Эндокринные новообразования поджелудочной железы при световой микроскопии не имеют специфических отличий. При электронной микроскопии, по данным некоторых авторов, можно отличить инсулиному от других опухолей по наличию гранул в клетке, их распределению, диаметру и форме (Гончаров Н. П., 1999). При иммуногистохимическом исследовании инсулином отчетливо выявляются инсулинпродуцирующие, а также другие нейроэндокринные клетки островков.

Внепанкреатическая локализация инсулином обнаруживается в стенках желудка, ДПК, желчного пузыря, тонкой кишки, сальнике, воротах селезенки.

Вопрос о возможной патогенетической роли гиперплазии G-клеток в развитии клинических симптомов остается спорным. Одни исследователи полагают, что такая патоморфологическая форма органического гиперинсулинизма существует, другие признают значение только микроаденоматоза островковой части поджелудочной железы.

Особое положение в характеристике патоморфологических аспектов органического гиперинсулинизма занимают непанкреатические злокачественные опухоли с локализацией в легких, щитовидной железе, надпочечниках и других органах. Эти опухоли секретируют в большом количестве инсулиноподобную по физиологическому воздействию субстанцию. Вместе с тем известно, что любая быстрорастущая злокачественная опухоль усиленно поглощает глюкозу, что ведет к гипогликемии.

Рассматривая патофизиологические и патоморфологические аспекты органического гиперинсулинизма, необходимо отметить связь их с концепцией диффузной нейроэндокринной системы. Инсулинома является нередкой составной структурой синдрома МЭН 1, который включает в себя гормонально активные опухоли ОЩЖ, аденогипофиза, коры надпочечника и щитовидной железы (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001). Инсулинома может развиваться и на фоне диабета, как об этом сообщили Sakurai A. [и др.] (1993). Они выявили инсулиному у

70-летней больной диабетом (лечение гликлазидом), провели энуклеацию опухоли и диагноз подтвердили гистологическим исследованием.

Клиника. Клиническая картина инсулиномы многообразна. Симптомы довольно яркие, однако они неспецифичны и встречаются при многих других состояниях. Объясняется это тем, что развивающаяся при гиперсекреции инсулина гипогликемия, вызывающая нарушение функций многих органов и систем, сопровождается такими же симптомами, как и при других заболеваниях, ведущих к снижению уровня глюкозы в крови. Кроме того, нарушения в деятельности этих органов и систем, обусловленные иными этиологическими факторами, приводят к сходной клинической картине развивающегося заболевания. Это относится прежде всего к нарушениям психоневрологической деятельности. Отсюда следует важный вывод: при неясных проявлениях этой деятельности необходимо прежде всего определить уровень глюкозы в крови перед тем как направлять больных в психиатрический стационар или без должных оснований (без определения содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе) увозить лиц с затуманенным сознанием в вытрезвители. К сожалению, подобные ошибки происходят и сейчас.

Для инсулиномы характерен период острой гипогликемии. Она развивается при продолжительном голодании и поэтому часто проявляется в утренние часы после ночного перерыва в приеме пищи. Развитие приступа с помрачением сознания, спутанной речью, затянувшимся ночным сном и отсутствием реакции на действия окружающих, пытающихся разбудить «заспавшегося» человека, типично для больных с инсулиномой. Для этого периода характерны: дезориентировка больного, однотипные повторяющиеся слова и фразы, ненужные однообразные движения.

Одна из наших больных, продавец бакалейного отдела магазина, вдруг отключилась от своей работы и делала непрерывно кульки из бумаги, складывая их один в другой, и совсем не реагировала на покупателей, стоящих в очереди с чеками за оплаченные продукты. Слышались из очереди возмущенные голоса: «Уберите пьяницу! Где директор?» После обследования в клинике у нее была диагностирована и энуклеирована инсулинома $2,0 \times 2,5$ см из тела поджелудочной железы. В результате наступило полное выздоровление.

К энергетическому голоданию, как уже отмечалось, наиболее чувствительны филогенетически молодые отделы мозга, причем прежде всего нарушаются высшие корковые функции. Уже при уменьшении содержания глюкозы в крови до нижней границы нормы могут появиться нарушения интеллектуальной и поведенческой сфер: снижение способности к концентрации внимания, ухудшение памяти, раздражительность и психическое беспокойство, сонливость и апатия, головная боль и головокружение. Появление тех или иных симптомов и их выраженность в определенной степени зависят от характерологических особенностей человека, конституциональных организаций ЦНС.

На ранней стадии гипогликемии могут иметь место и другие симптомы, связанные с нарушением гастроэнтеральной системы: чувство голода, пустоты в желудке, снижение остроты зрения, озноб, ощущение внутренней дрожи.

С развитием патологического процесса появляются психопатологические реакции и неврологические нарушения: оглушенность и дезориентация, тремор рук, парестезии губ, диплопия, анизокория, усиленное потоотделение, гипер-

мия или бледность кожных покровов, повышение сухожильных рефлексов, мышечные подергивания.

В дальнейшем отмечается потеря сознания, развиваются судороги (тонические и клонические), тризм, наступает угнетение сухожильных рефлексов, появляются симптомы орального автоматизма, может развиваться кома с поверхностным дыханием, гипотермией, мышечной атонией, отсутствием реакции зрачков на свет (Скуя Н. А., 1996).

Длительность приступов гипогликемии различна — от нескольких минут до многих часов. Больные могут самостоятельно выйти из приступа благодаря компенсаторным эндогенным контринсулярным механизмам. Основным из них является повышение продукции катехоламинов, что приводит к усилению гликогенолиза в печени и мышцах и вследствие этого — к компенсаторному повышению уровня глюкозы в крови. Нередко больные сами чувствуют приближение приступа и принимают сахар или другую богатую углеводами пищу. Из-за необходимости частого употребления пищи они нередко страдают ожирением. Некоторые больные, зная, что им быстро помогает сахар, держат во флаконе насыщенный раствор сахара с запиской: «Если мне станет плохо и я начну терять сознание, дайте выпить этот раствор сахара».

Приходится упомянуть о возможной искусственной гипогликемии, вызываемой пациентами с целью испытать ощущения, которые при этом развиваются. Так, одна из наших больных, 30-летняя учительница средней школы, поступила в клинику в состоянии гипогликемической комы. Она была быстро выведена из этого состояния внутривенным введением 40 % раствора глюкозы. Однако подобные состояния повторялись. Больная находилась на отделении интенсивной терапии. Подозревалась инсулинома, но вне коматозных состояний никаких данных за нейроэндокринное новообразование не выявлялось. Убедительных объективных данных за инсулиному получено не было. Выяснилось, что 3—4 года тому назад с подозрением на функциональную гипогликемию больной вводили инсулин. Затем он был отменен, но пристрастие к гипогликемическим состояниям сохранилось. Больная, оказывается, просила родственников приносить ей инсулин в клинику, ссылаясь на рекомендации врачей, и сама вводила его себе. В тумбочке у нее был найден шприц и флаконы с инсулином. Пациентке прямо была названа причина ее коматозных состояний и настоятельно рекомендовано прекратить это пагубное пристрастие.

Уровень глюкозы в крови при приступе существенно понижается, но степень снижения различна даже у одного и того же больного в разные дни. Потеря сознания может наступить при концентрации глюкозы 2,2—1,7 ммоль/л и иногда сохраняться при уровне меньше 1,0 ммоль/л. Частота развития приступов также разная. У одних больных можно выявить какую-то периодичность, например 1 раз в неделю или в день; у других эти приступы очень редкие и беспорядочные.

В период между приступами состояние больных с неполностью купированной гипогликемией также значительно меняется в связи с нарушениями нормальной функции ЦНС. Больные нередко впадают в состояния, которые психиатры называют «сумеречными». Без какой-либо мотивации они следуют действиям других людей — все идут на вокзал, и они тоже идут туда же, все садятся в вагоны поезда, и они тоже куда-то едут.

Обобщая клинические проявления, можно выделить три группы характерных симптомов инсулиномы:

1. Психоневрологические симптомы: дезориентация, снижение умственной трудоспособности, головокружение, снижение памяти, странное поведение, потеря профессиональных навыков, снижение или потеря чувствительности, амнезия, судороги, диплопия, кома, патологические рефлексы Бабинского, Россолимо и др. Неврологические расстройства подробно рассмотрены в монографии А. П. Калинина и С. В. Котовой (2001).

2. Кардиоваскулярные симптомы: сердцебиения, боли в области сердца, бледность или гиперемия кожных покровов.

3. Гастроинтестинальные симптомы: чувство острого голода, тошнота, рвота.

В диагностике инсулиномы нужно выделить известную триаду Уиппла: развитие нервно-психических нарушений натощак или после физической нагрузки; резкое снижение уровня сахара в крови (менее 2,2 ммоль/л); купирование приступа введением глюкозы или приемом сахара. Триада Уиппла – один из наиболее постоянных признаков инсулиномы. Вместе с тем следует еще раз подчеркнуть, что клиническая картина заболевания отличается большим разнообразием, что служит одной из главных причин поздней диагностики. Анамнез болезни может исчисляться годами.

Диагностика. При подозрении на инсулиному следует иметь в виду определенный диагностический алгоритм и наиболее целесообразную последовательность действий, представленных на рис. 1.7.

Лабораторная диагностика. Гипогликемия подтверждается *определением содержания глюкозы в крови*. Снижение ее уровня наиболее отчетливо проявляется утром натощак или после физической нагрузки. Дальнейшая диагностика, хотя и не отличается абсолютной точностью, но при сочетании использования ряда методов исследований позволяет в большинстве случаев уста-

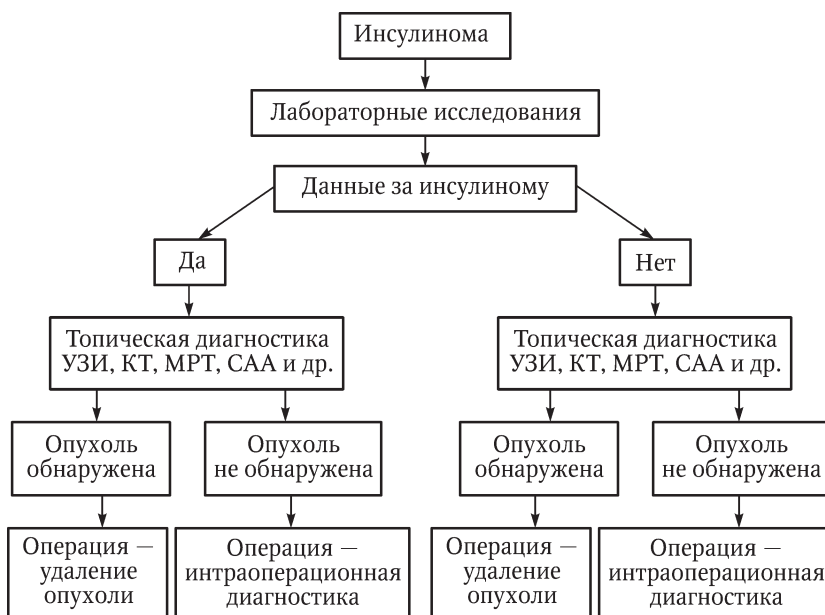


Рис. 1.7. Диагностический алгоритм при подозрении на инсулиному

новить природу заболевания, выявить инсулиному, установить ее локализацию и размеры.

Определение содержания глюкозы в крови проводится натощак, а также при приступах с помрачением сознания. Основным же методом функциональной диагностики является проба с голоданием и ежедневным или трехчасовым определением уровня глюкозы в крови. Эта проба относится к тестам, выявляющим органический характер гипогликемии. Содержание глюкозы в крови при инсулиноме уменьшается в течение 18–24-часового голодания ниже уровня 3,0 ммоль/л, т. е. ниже уровня, который бывает у здоровых людей. С увеличением времени голодания (некоторые авторы рекомендуют голодание до 72 ч – 3 сут.) возрастает число лиц, у которых развивается гипогликемия, но репрезентативность исследования уменьшается. Чувствительность пробы с голоданием (обычно до 24 ч) в выявлении органического гиперинсулинизма составляет 90,0 % (Coperchini M. [et al.], 1996).

Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) – один из видов лабораторной диагностики инсулиномы. Повышенный уровень ИРИ – объективное подтверждение органического гиперинсулинизма, в частности наличия инсулиномы. Однако при несомненной инсулиноме уровень ИРИ может быть нормальным, что следует учитывать в диагностической практике. Накопление опыта показало, что в этом плане более надежным является определение уровня в крови проинсулина и С-пептида (норма <1,2 нг/мл).

Опыт диагностики органического гиперинсулинизма показал, что весьма существенное значение в этом плане следует придавать определению соотношения (индекс, коэффициент) иммунореактивного инсулина к уровню глюкозы:

$$\frac{\text{ИРИ, мкЕД}}{\text{глюкоза в крови, мг \%}}$$

Этот индекс в норме составляет не более 0,3, а при органическом гиперинсулинизме достигает 1,0 и даже более (Старкова Н. Т., 2002).

Некоторые исследователи считают более информативным индекс Турнера (ИТ) и вычисляют его по формуле:

$$\frac{\text{Инсулин плазмы (мкЕД/мл)} \times 100}{\text{глюкоза плазмы (мг \%)} - 30}$$

В норме индекс Турнера меньше 30, у больных с инсулиномой – выше 200.

Проба с L-лейцином проводится следующим образом. Препарат дается через рот из расчета 0,2 г на 1 кг массы тела больного. При гипогликемии органического происхождения максимальный эффект наступает через 30–45 мин. Исследования проводятся каждые 15 мин в течение 1,5 ч. Снижение гликемии ниже 50 % – показатель инсулиномы (Калинин А. П. [и др.], 1992).

Проба с глюконатом кальция основана на провоцирующем действии глюконата кальция с избыточным выбросом ИРИ и С-пептида клетками инсулиномы. Препарат вводится в концентрации 5 мг/кг/ч, и каждые 30 мин в течение часа исследуется уровень глюкозы и ИРИ в крови. У пациентов с органическим гиперинсулинизмом развивается гипогликемия и повышается концентрация ИРИ (Майстренко Н. А. [и др.], 1996).

Упомянутые пробы помогают в дифференциальной диагностике и выявлении инсулиномы, но следует иметь в виду, что нормальные показатели проб не

исключают диагноза инсулиномы. Еще менее специфичны упоминающиеся в литературе пробы с глюкозагом, аргинином, кортизолом, адреналином, глюконатом кальция.

Весьма перспективным является *метод иммуногистохимического исследования*. Он основан на окрашивании и тем самым выделении специфических клеток, которые секретируют определенный гормон, в частности, интересующий нас инсулин. Этот метод только начинает использоваться в практической медицине, и нет еще конкретных данных о его эффективности (чувствительности), но полезность его по предварительным данным велика.

Топическая диагностика. С получением по клиническим и лабораторным данным доказательств наличия органического гиперинсулинизма наступает, пожалуй, самый сложный и ответственный этап диагностики — установление локализации опухоли, что во многом определяет дальнейшую лечебную тактику. Возникает необходимость получить четкое представление о наличии или отсутствии нейроэндокринного новообразования ПЖ. Нужно установить точную локализацию опухоли в плане предстоящей операции.

Из дооперационных современных методов топической диагностики основными являются: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), селективная ангиография (СА) и чрескожная чреспеченочная катетеризация ветвей воротной вены (САЧКВ) с взятием проб крови для определения уровня инсулина. Сложность выявления инсулином и определения их локализации состоит не только в том, что они обычно бывают небольшими, но и в малых различиях по плотности опухоли от окружающей железистой ткани ПЖ. В 10 % инсулиномы оказываются множественными (Калинин А. П. [и др.], 1999); 98 % инсулином локализуются в поджелудочной железе, а 1,0–2,0 % — вне ее (Калинин А. П. [и др.], 1993); 90 % инсулином — доброкачественные, в диаметре не превышают обычно 2 см.

Ультразвуковое исследование. С этого неинвазивного исследования следует начинать диагностический поиск. Возможность обнаружения опухоли (чувствительность метода) значительно колеблется (по данным разных авторов) и в среднем составляет 39,0–61,0 % (Майстренко Н. А. [и др.], 1996). Ценность этого метода состоит еще и в том, что с его помощью можно обследовать печень, в которой при злокачественной инсулиноме можно выявить метастазы.

Компьютерная томография. Ценностью этого метода является то, что он также неинвазивен, исследование можно повторять, а также то, что с его помощью удается выявлять новообразования в толще ПЖ на поперечных срезах. Чувствительность метода составляет от 30,0 до 70,0 % (Скуя Н. А., 1996). Необнаруженные опухоли при КТ совсем не исключает ее наличия.

Магнитно-резонансная томография. Чувствительность метода по имеющимся обобщенным публикациям колеблется от 25 до 40 % (Machado M. [et al.], 1998), но, конечно, необходимо дальнейшее накопление сведений по диагностике этих нечасто встречающихся опухолей. Можно обнаружить и сообщения, в которых высоко оцениваются возможности этого метода. Так, Р. С. Семелка [и др.] из 11 обследованных с подозрением на инсулиному у всех обнаружили опухоль и правильно определили ее локализацию с помощью МРТ (Coperchini M. [et al.], 1996).

Селективная артериальная ангиография (САА). Опыт использования этого метода для выявления нейроэндокринных опухолей ПЖ исчисляется у некоторых авторов десятками и даже сотнями наблюдений (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001). Чувствительность метода колеблется от 42,0 до 66,6 %. Есть сообщения и о большей чувствительности метода — 91,0 %. С помощью этого метода при введении рентгеноконтрастных веществ и отдельной оценке артериальной и венозной фаз выявляются преимущественно большие опухоли — более 2 см в диаметре. Основывается метод на обильной васкуляризации растущего новообразования. Следует отметить, что при одном и том же размере опухоли степень васкуляризации может быть разной, что сказывается на результатах исследования.

Сцинтиграфия. 90,0 % нейроэндокринных опухолей пищеварительных органов, а также метастазов этих новообразований имеют соматостатиновые рецепторы. В связи с этим в практике стал использоваться радиоактивный синтетический препарат соматостатина — октреотид (октреоскан). С помощью этого метода удается выявить глюкагоному в 100 % случаев, инсулиному — в 46,0 %. Эти данные приводит А. П. Калинин со ссылкой на материалы европейских многоцентровых исследований, охватывающих более 350 наблюдений (Калинин А. П. [и др.], 1999). Интересные данные В. Ши [и др.] по использованию сцинтиграфии октреотидом у 26 больных с разными нейроэндокринными опухолями (Thompson N. [et al.], 1989). Они установили, что результаты исследования коррелируют с чувствительностью к лечению аналогами соматостатина, т. е. с помощью этого метода можно отбирать больных для последующей (при необходимости) лекарственной терапии.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование. По данным исследований, чувствительность метода составляет 60,0—78,0—95,0 % (Kisker O., Rothmund M., 1997). При одновременном использовании эндоскопического УЗИ с ангиографией удается выявить опухоли диаметром 15—20 мм в 80 % случаев.

Чрескожная греспегенозная катетеризация ветвей воротной вены с взятием проб крови. Определение содержания инсулина в пробах крови, взятых из разных мест системы воротной вены, позволяет говорить о наиболее вероятной зоне локализации гормонально-активной опухоли (инсулиноме). Чувствительность метода в среднем составляет 77,0—95,0 %. При низких уровнях инсулина в крови выявляются проинсулин и С-пептид.

Имеются сообщения о полезности артериальной селективной стимуляции инсулиномы введением раствора кальция (Wang E. [et al.], 1998). Катетеры в вену и артерию вводят через сосуды на бедре. Сложность метода очевидна, и к нему следует прибегать, когда другими способами не удается выявить инсулиному и ее локализацию, а по клиническим и лабораторным данным она весьма вероятна.

Панкреатикоскопия с биопсией (ПСБ). Используется тонкий эндоскоп с наружным диаметром 3,1 мм, имеющий манипуляционный канал 1,2 мм. Осматривается панкреатический проток, при необходимости забирается секрет железы для исследования и проводится щеточная биопсия. Показания для ПСБ довольно широкие и прежде всего для обнаружения раковых опухолей, признаков панкреатита. Учитывая возможность образования эндокринных новообразований (незидоматоза), следует и этот метод иметь в виду.

Дифференциальная диагностика. Трудности диагностики инсулиномы обусловлены прежде всего тем, что гипогликемический синдром, которым

в основном проявляется заболевание, неоднороден по этиологии и патогенезу. Определяющим в дифференциальной диагностике явилось предложение В. Г. Баранова различать органический и функциональный гиперинсулинизм. М. И. Балаболкин (1991) выделил более 50 этиологических и патогенетических разновидностей гипогликемического синдрома, среди которых органический гиперинсулинизм не относится к наиболее частым причинам.

Интересные данные в этом плане приводит А. В. Антонов (табл. 1.29).

Таблица 1.29

Ошибочные диагнозы у больных инсулиномой

Диагноз	Ошибка, %
Эпилепсия	34
Опухоль головного мозга	15
Нарушение мозгового кровообращения	15
Вегетосудистая дистония	11
Дизэнцефальный синдром	9
Психоз	5
Остаточные явления нейроинфекции	3
Неврастения	3
Опьянение	2
Отравление и т. д.	3

Сходные данные по ошибочным дооперационным диагнозам получены нами у оперированных в клинике 37 больных с органическим гиперинсулинизмом (ОГИ): церебральный арахноидит — 9, энцефалопатия — 9, эпилепсия — 7, преходящие нарушения мозгового кровообращения — 6, опухоль головного мозга — 3, психопатия — 3. На догоспитальном этапе заболевание было распознано в течение года только у 23 из 54 пациентов, а в 31 случае диагноз ОГИ установлен в период от 2 до 14 лет. Примечательно, что у 17 больных еще за год до поступления в стационар отмечались типичные для данного заболевания проявления: помрачение сознания при голодании и устранение всех расстройств после приема сладкой пищи.

Примером длительного наблюдения и лечения больного с ошибочным диагнозом может служить одно из наших наблюдений.

Больной А., 25 лет. Болен 3 года. Заболевание началось с потери сознания, по поводу чего был госпитализирован в больницу, где впервые обнаружен сниженный уровень глюкозы крови. В последующем неоднократно лечился в психоневрологических учреждениях по поводу «органического поражения головного мозга». Признан инвалидом 2-й группы. Во время медицинского наблюдения было отмечено улучшение состояния после приема сахара. Проведена проба с голоданием. Консультирован эндокринологом. Заподозрен органический гиперинсулинизм. Поступил в клинику с жалобами на слабость по утрам после сна, исчезающую после приема сахара, беспричинную потерю сознания, амнезию после приступов. При обследовании в клинике по данным пробы с голоданием отмечалось снижение уровня сахара до 1,6 ммоль/л. При УЗИ ПЖ на границе ее тела и хвоста обнаружено образование 1,3 × 1,2 см. При КТ объемных патологических образований не выявлено. Учитывая нарастание симптомов заболевания, безуспешность его консервативного лечения, данные УЗИ, больному была произведена операция, во время которой на границе тела и хвоста ПЖ была удалена опухоль 1,3 × 1,5 см. Гистологическое исследование выявило инсулиному солидного строения.

В раннем послеоперационном периоде приступов гипогликемии не было. Показатели глюкозы крови нормализовались на 12-е сутки. Наблюдается в течение 6 лет. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

Трудности диагностики инсулиномы связаны с разнообразием клинических проявлений гипогликемического синдрома, развивающегося при органическом гиперинсулинизме. Так, наряду с потерей сознания при гипогликемической коме у одних больных преобладают слабость, потливость, учащенное сердцебиение, у других — психомоторное возбуждение, у третьих развиваются судороги, весьма напоминающие эпилептические.

Морфологическая дооперационная диагностика. Ранняя диагностика органического гиперинсулинизма возможна лишь при условии, что врачи разных специальностей будут учитывать возможность инсулиномы при появлении психоневрологических симптомов, особенно протекающих с повторяющимися приступами и самостоятельным тяготении больных к сладкой пище для снятия неприятных симптомов. При неясном коматозном состоянии «загруженности больных» обязательно определение уровня глюкозы в крови.

Чрескожная пункционная биопсия поджелудочной железы. Пункция проводится тонкой иглой в предполагаемую опухоль, забирается материал для цитологического анализа. Исследование проходит под контролем УЗИ.

Лапароскопическая биопсия поджелудочной железы. Для лапароскопической биопсии ПЖ в брюшную полость вводят инструменты, как и при широко распространенных сейчас лапароскопических операциях. Под зримым контролем проводится игловая или щипковая биопсия ткани железы с последующей обработкой взятого материала по модифицированному аргирофильному методу Гримелиуса и альдегидфуксином.

Такое исследование позволяет до операции или во время нее получить дополнительные важные сведения по морфологическому состоянию островков Лангерганса. Опухолевая ткань (инсулинома) не импрегнируется серебром, как и островки Лангерганса, расположенные вне опухоли. У здоровых людей (без органического гиперинсулинизма) и у лиц с диабетом такого эффекта нет. Данные биопсии могут быть очень ценными для выявления органического гиперинсулинизма и принятия решения об объеме операции. Для проведения этого исследования требуется не более 20 мин.

Важно подчеркнуть, что клинико-лабораторные исследования позволяют установить диагноз органического гиперинсулинизма в большинстве наблюдений. Такая диагностика должна быть убедительной и полной. Современные методы позволяют этого добиться.

Вместе с тем несмотря на всю ценность указанных методов лабораторной и топической дооперационной диагностики предполагаемой инсулиномы, следует признать, что точно определить локализацию опухоли удастся не более чем в 70—80 %.

Поэтому следующим важным этапом диагностики служит интраоперационное исследование, при котором важны систематичность и использование специальных методических приемов. Это важно не только для той группы (20,0—30,0 %) больных, у которых не удалось до операции обнаружить новообразование при клинических признаках органического гиперинсулинизма, но и для пациентов с установленной локализацией опухоли, так как их в действительности может оказаться несколько. Кроме того, в 1—2 % новообразование, выделяющее инсулин, может находиться вне поджелудочной железы. Следует провести ревизию органов всей верхней половины живота для выявления возможных метастазов опухоли и прежде всего оценить состояние печени, парапан-

креатической клетчатки и ворот селезенки, а также пилородуоденального отдела желудка и стенки двенадцатиперстной кишки.

Лечение. При инсулиноме показаниями к оперативному лечению являются одиночная опухоль поджелудочной железы, органический гиперинсулинизм с клинической картиной глубокой гипогликемии, множественные опухоли поджелудочной железы. Проводится субтотальная резекция поджелудочной железы. При злокачественной инсулиноме — резекция поджелудочной железы с лимфодиссекцией и удаление видимых регионарных метастазов, чаще в печени.

Специфическими осложнениями оперативного лечения при инсулиноме являются развитие сахарного диабета после удаления 85,0 % железы и рецидивы гипогликемических состояний, обусловленные либо недостаточной по объему резекцией поджелудочной железы, или развитием новой инсулиномы, или прогрессированием гормонально-активных метастазов в печени и других органах.

Тактика лечения больных с рецидивом сводится к повторному оперативному вмешательству и проведению лекарственной химиотерапии. Химиотерапевтическое лечение проводится соматостатином и его синтетическими аналогами — октреотидом, лонреотидом. Эти препараты угнетают не только секрецию гормона роста, но и инсулина, серотонина, гастрина, глюкагона, секретина, лютилина, ВИП, ПП.

Октреотид применяют в дозах 100—600 мкг в день в виде подкожных инъекций. Препараты пролонгированного действия — октреотид ZAR или лонреотид SR — дают длительный эффект в течение 2—4 нед. Препарат вводят внутримышечно 2 раза в месяц обычно каждую вторую и четвертую неделю. Возможны побочные действия аналогов соматостатина в виде нарушений работы желудочно-кишечного тракта и холелитиаза.

Злокачественные инсулиномы встречаются редко и обычно их размеры больше 2,5 см в диаметре. При подтверждении злокачественного характера инсулиномы показано лечение стрептозотоцином в дозе 0,6—1,0 г на 1 м² поверхности тела в течение 5—7 дней (курсовая доза до 4 г/м²). В основе препарата — нитрозомочевина, избирательно действующая на β-клетки поджелудочной железы, вызывая их разрушение.

Оправдана комбинированная терапия стрептозотоцина с доксорубицином. Стрептозотоцин назначается внутривенно в дозе 500 мг на 1 м² поверхности тела в течение 5 дней. Повторный курс — через 3—6 недель. Доксорубицин вводится внутривенно в дозе 50 мг на 1 м² поверхности тела на первый и двадцать второй день каждого шестинедельного циклового лечения.

1.4.3. Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)

Историческая справка, распространение. Давно замечено, что язва двенадцатиперстной кишки у некоторых больных протекает чрезвычайно агрессивно, не поддается обычному лечению и сопровождается быстро развивающимися осложнениями — перфорацией, кровотечением (Карачунов А. В., Иванов Г. Н., 1988). Предпринимаемые в таких случаях неотложные и плановые оперативные вмешательства — ушивание перфорировавшей язвы, ваготомия и резекция желудка — не дают нужного эффекта. Вновь и вновь образуются язвы в двенадцатиперстной кишке или в области гастроэнтероанастомоза, если предпринималась гастроэнтеростомия или резекция желудка.

Со временем стало очевидно, что своеобразие такого течения язвы двенадцатиперстной кишки связано с опухолью в поджелудочной железе — гастриномой, развивающейся из нейроэндокринных клеток. Особенности заболевания нашли отражение в другом термине: «ульцерогенные опухоли», или «ульцерогенные гастриномы». Сочетание островковоклеточной поджелудочной железы с чрезвычайно агрессивным течением язвенной болезни подробно описали Р. Золлингер и Е. Эллисон в 1956 г. в монографии «Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors» (Zollinger R. [et al.], 1980). В литературе закрепился термин «синдром Золлингера—Эллисона» (СЗЭ). В 1967 г. Р. А. Грегори [и др.] показали, что экстракт из опухоли с СЗЭ оказывает в эксперименте такое же кислотостимулирующее действие, как и гастрин. Справедливости ради следует отметить, что еще в 1901 г. В. П. Ручинский и Ф. Я. Чистович в журнале «Больничная газета Боткина» в статье «Случай комбинации пептической язвы двенадцатиперстной кишки с первичным раком головки поджелудочной железы» описали историю болезни 56-летнего больного. В статье, вероятно, впервые в научной литературе представлены данные гистологического исследования опухоли, которую с учетом современных знаний можно твердо обозначить как нейроэндокринное новообразование (гастринома) (Нечай А. И., Калашников С. А., 1985).

Вначале СЗЭ считался очень редким заболеванием, но постепенно возрастало число публикаций, и этот синдром стал выявляться гораздо чаще. В начале 60-х годов XX в. в Америке был заведен специальный журнал, в котором регистрировали случаи СЗЭ в США. В нем фиксировались важные детали каждого из наблюдений и периодически собранные материалы обрабатывались с помощью ЭВМ. В этом журнале значилось 800 больных. Уже в 70-х годах XX в. сообщалось, что в Международном центре по регистрации СЗЭ число наблюдений превысило 1000. При этом совершенно очевидно, что регистрируются не все случаи СЗЭ, и некоторые наблюдения остаются нераспознанными. По данным американских и отечественных авторов, среди больных с язвенной болезнью ДПК СЗЭ выявляется в 0,6—1,0 %, или иначе 2—4 случая СЗЭ на 1 млн населения в год (Нечай А. И. [и др.], 1990). Синдром Золлингера—Эллисона встречается в 1,1 % среди лиц с язвенной болезнью ДПК и в 18,9 % у больных с пептической язвой после ранее проведенного и оказавшегося неэффективным оперативного вмешательства.

В отечественной литературе впервые сообщил о СЗЭ В. Г. Борисов в 1959 г., описав одно наблюдение в статье: «Множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные островковой аденомой поджелудочной железы». В 1964 г. опубликована статья В. М. Ситенко [и др.], в которой это заболевание подробно рассматривалось на основании четырех наблюдений, а в 1967 г. на эту же тему была опубликована статья В. М. Маята и А. А. Кешишевой. Если раньше сообщалось о единичных случаях, то сейчас некоторые авторы располагают уже несколькими десятками собственных наблюдений СЗЭ. Однако в широкой практике это заболевание все еще недостаточно известно врачам и по-прежнему распознается не всегда своевременно. С этим заболеванием должны быть знакомы и педиатры.

Этиология и патогенез. Вскоре после сообщения Золлингера и Эллисона было установлено, что возникновение язвы и ее чрезвычайно агрессивное течение обуславливается обильной кислой желудочной секрецией, а непрерывное кислотообразование в желудке связано с высоким уровнем гастрина в крови.

Гастронома — сложная гормонально-активная опухоль, продуцирующая гастрин, серотонин, инсулин, АКТГ и другие гормоны. Клинические проявления гастрином связаны с преимущественной продукцией гастрина, что и нашло отражение в названии этих новообразований. В литературе применяются сейчас как синонимы разные термины для обозначения рассматриваемого заболевания: синдром Золлингера—Эллисона, гастронома, гастринпродуцирующие новообразования, небета-клеточная опухоль ПЖ. Гастрин, продуцируемый опухолью, представляет собой не единое вещество, а имеет функциональные различия и поэтому выделяют G-14, G-17, G-34, компонент 1 и др. Эти гастрины усиливают кальцийзависимую секрецию других желез внутренней секреции. Длительная и стойкая желудочная максимальная секреция при гастриномах ведет к гиперплазии обкладочных клеток желудка, что в свою очередь, делает понятным столь бурно протекающую и по клиническому течению агрессивную язву желудка или ДПК при СЗЭ, плохо поддающуюся медикаментозному лечению. Попадание в большом количестве в кишечник соляной кислоты ведет к выделению секретина, который еще более активизирует секрецию гастрина в кровь и обуславливает такой симптом СЗЭ, как диарея.

Выделяют три типа гастрином: 1-й тип — спорадическая (несемейная) с клиническими проявлениями СЗЭ; 2-й тип — генетическая как составная часть множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1) с симптоматикой СЗЭ; 3-й тип — злокачественная (Симоненко В. Б., 2000).

По мере более углубленного изучения заболевания выяснилось, что при несомненной клинической картине СЗЭ в части случаев никаких новообразований не обнаруживается, а обильное выделение гастрина в кровь обуславливается гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка. Это заболевание, впервые описанное Д. Коули [и др.] в 1973 г., часто называют псевдосиндромом Золлингера—Эллисона.

Морфологические исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных с СЗЭ показали значительные изменения в ее разных отделах, в числе и величине обкладочных клеток, их ядер, размерах главных клеток, в распространенности эндокриноцитов. Так, толщина секреторной зоны СОЖ составила у здоровых 469 мкм, у лиц с язвой ДПК при кислой желудочной секреции (КЖС) < 70 ммоль/л — 587 мкм, при КЖС > 70 ммоль/л — 1196 мкм, при СЗЭ — 1024 мкм. Величина ядер обкладочных клеток была соответственно 5,5; 5,6; 6,2 и 7,3 мкм. Обнаруженные в структуре СОЖ изменения отчетливо соотносятся с уровнем КЖС. Она как интегральный показатель отражает те особенности морфологических нарушений, которые выявляются у больных ДПК. У «гиперсекреторов» отчетливо обнаруживаются гиперплазия слизистой оболочки секреторной зоны желудка, увеличение размеров ядер обкладочных клеток, гиперплазия слизистой оболочки антральной области, возрастание числа эндокриноцитов и большая протяженность поля эндокринных клеток, распространяющихся в фундаментальную область и обнаруживаемых между главными и обкладочными клетками. Особенно выраженными, характеризующими большую функциональную нагрузку секреторного аппарата оказываются морфологические изменения СОЖ при СЗЭ. Так, число G-клеток в антральном отделе в этих случаях более чем в 7 раз превышает число таких клеток у здоровых людей и у лиц с язвой ДПК при невысокой КЖС и в 4 раза — у «гиперсекреторов». Для этих больных осо-

бенно характерны изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка с образованием диффузной и очаговой гиперплазии.

Морфологическое строение. Гастрономы располагаются чаще всего в поджелудочной железе (65–75 %), стенке желудка или ДПК (10–15 %). Обнаруживали их в печени, воротах селезенки, а также в жировой клетчатке и лимфоузлах в области головки ПЖ и ДПК, сальнике, брыжейке кишки, печеночно-двенадцатиперстной связке, яичниках. В ПЖ опухоли почти по всем статистическим данным располагаются чаще всего в ее головке и хвосте, реже — в теле. Более чем в 50 % случаев гастрономы бывают множественными.

Размеры гастроном различны, но чаще 2–3 см в диаметре. Описываются опухоли до 20 см в диаметре, встречаются совсем маленькие опухоли, исчисляемые в нескольких миллиметрах, что очень затрудняет поиск их во время операции. Гастрономы имеют вид узла темно-вишневого или серого цвета. В ПЖ они бывают то резко очерченными образованиями, то располагающимися глубоко в паренхиме железы. Опухоль иногда трудно отличить от лимфоузла. Поверхность гастроном гладкая или слегка бугристая, консистенция — мягкая, тугоэластичная или плотная (Калашников С. А., 1993).

Гистологическое строение гастроном, как и других образований, относящихся к нейроэндокринной системе, очень пестрое. Нередко в различных участках одной и той же опухоли выявляются самые разнообразные структуры.

Функциональная способность опухолевых клеток морфологически связывается с внутриклеточным содержанием специфического секрета в виде мелких гранул или зерен, а также скоплений ШИК-положительного вещества, свободно лежащего в периваскулярных пространствах или просвете железок в виде капель. В протоплазме апикальной части клеток большинства опухолей, как правило, отчетливо выявляется аргирофильная зернистость, тогда как аргентафинная реакция по Массону бывает отрицательной.

Однако данный признак оказался все-таки не патогномичным для гастроном, так как аргирофильную зернистость не удалось выявить в злокачественных гастрономах и новообразованиях с ангиоматозным строением. В некоторых опухолях, особенно расположенных вне ткани ПЖ, выявляется насыщенная сосудами капсула, а в субкапсулярной области обнаруживается обильное скопление лимфоидной ткани, могущее симулировать лимфоузел, а при наличии в них опухолевых клеток предполагать возможность метастаза злокачественной гастрономы. В опухолях, расположенных в толще железы, печени, а также стенке ДПК, капсула не обнаруживается. Граница опухоли в этих случаях очерчена лишь частично соединительной прослойкой, и клетки местами как бы свободно располагаются в паренхиме железы.

Достаточно обоснованную классификацию предложили С. А. Калашников [и др.] (1983). В зависимости от формы клеток, соотношения со стромой и сосудами они выделяют, как и при других нейроэндокринных опухолях, три гистологические формы гастроном: аденоматозную, ангиоматозную и фиброзную, или скirroзную.

Аденоматозный вариант опухоли встречается чаще других и характеризуется особым полиморфизмом клеток. В одних случаях наблюдается железистое строение и опухоль состоит из мономорфных трубочек, выстланных цилиндрическим эпителием; в других — при аденоматозной форме наблюдается трабекулярное, тубулярное строение из низкопризматических или кубических клеток,

складывающихся в виде тяжей и колонок. Такие опухоли очень напоминают карциноиды.

Ангиоматозный вариант гастрином имеет весьма характерное строение с большим числом мелких артерий и артериол, а иногда даже напоминает своеобразную кавернозную ангиому.

Скirrosная, или фиброзная, форма характеризуется наличием грубой, нередко гомогенизированной соединительнотканной стромой, в которую как бы вмурованы небольшие скопления и тяжи из мелких, чаще темных округлых эпителиальных клеток.

Злокачественные гастриномы часто протекают намного благоприятнее других злокачественных опухолей органов брюшной полости.

Несомненно злокачественная гастринома выявляется в 16 % (наряду с опухолью обнаруживаются отдаленные метастазы), возможно злокачественная — в 11 % (по формальным признакам гистологического строения), всего в 27 % случаев. Некоторые авторы сообщают о более высоком проценте злокачественных гастрином (60—80 %), что, возможно, связано с ошибкой трактовки реактивных изменений в регионарных лимфатических узлах при эндокринно активной опухоли, принимаемой за злокачественную метаплазию.

Одиночные гастриномы в печени могут оказаться первичной опухолью, причем обычно доброкачественной. Это можно иллюстрировать одним из наших наблюдений.

Большая М., 45 лет. До поступления в клинику подверглась резекции $2/3$ желудка в связи с язвой ДПК. Через месяц развились язва желудочно-кишечного анастомоза с большим инфильтратом, повторные кровотечения. Выполнены субтотальная резекция желудка и стволовая ваготомия. Обнаружить опухоль не удалось. Кислотность желудочного сока натощак сохранилась высокой — 20—40 ммоль. От предложенной в клинике операции больная отказалась. В течение двух лет признаков рецидива язвы не обнаружено. Печень несколько увеличилась и выступила из-под реберного края на два поперечных пальца. За это время в других лечебных учреждениях ей произвели надвлагалищную ампутацию матки по поводу фибромиомы, а также срочную операцию по поводу спаечной кишечной непроходимости. Постепенно стали появляться несильные боли в левом подреберье, которые достигли значительной интенсивности. Выявлена язва гастроэнтероанастомоза. Через 2,5 года после резекции желудка и ваготомии произведена экстирпация культи желудка. В левом подреберье обнаружен хрящевой плотности инфильтрат размером с мужской кулак вокруг двух язв, одна из которых пенетрировала в левую долю печени, другая — в хвост ПЖ. Диаметр язв 2,5 и 3,5 см. Через 3 сут. после операции наступила смерть от острой сердечной недостаточности. На аутопсии обнаружена одиночная ulcerогенная доброкачественная опухоль в глубине левой доли печени диаметром 8—10 см. Ультразвуковое исследование до операции больной не проводилось. Гистологический диагноз — гастринома ангиоматозного строения.

Клиника. В типичных случаях СЗЭ выражается упорно рецидивирующей язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гиперсекрецией и высокой кислотностью желудочного сока. Первые признаки заболевания нередко выявляются в юношеском и даже в детском возрасте. Обычно мысль о СЗЭ возникает при бурно, «драматично» протекающей язвенной болезни с повторными кровотечениями, перфорациями и упорными рецидивами язвы после резекции желудка, ваготомии или сочетания этих операций. Агрессивность заболевания проявляется и в полном отсутствии эффекта от обычного консервативного лечения язвенной болезни и в незаживающей пептической язве гастроэнтероанастомоза.

Весьма демонстративно в этом плане одно из наших наблюдений, касающееся молодой женщины, у которой клинические проявления язвенной болезни появились в 20-летнем возрасте.

Больная С., 26 лет. Неэффективное лекарственное лечение язвенной болезни. За шесть месяцев до поступления в клинику перенесла резекцию желудка в связи с перфорацией язвы. Через месяц после этой операции определена пептическая язва гастроэнтjeroанастомоза, еще через месяц развилось массивное кровотечение из язвы, в связи с чем проведена реконструктивная операция области анастомоза, после которой язва быстро рецидивировала. При рентгенологическом исследовании в клинике установлено, что язва располагается в отводящей петле анастомоза. КЖС натощак — 19,4 ммоль/л. Заподозрен СЗЭ. При третьей операции в отводящей петле анастомоза выявлена язва, пенетрирующая в брыжейку поперечноободочной и тонкой кишки с большим воспалительным инфильтратом. В клетчатке у верхнего края головки ПЖ обнаружена похожая на увеличенный лимфатический узел опухоль величиной 2 × 3 см мягкой консистенции темно-вишневого цвета. Срочное гистологическое исследование показало новообразование эндокринного строения. Энуклеация опухоли. В связи с неуверенностью, что опухоль единственная, так как ревизия после многократных операций затруднена и явно неполноценна, произведена экстирпация культи желудка. Результат гистологического исследования опухоли — гастринома ангиоматозного строения. После последней операции прошло 24 года. Больная находится в благополучном состоянии. Несколько раз проходила контрольное обследование в клинике. Умеренная анемия, в связи с чем ежегодно в течение последних 17 лет ей проводятся антианемическая лекарственная терапия и переливание крови. Уровень гастрина в сыворотке крови 30 пг, что свидетельствует о полном удалении опухоли, отсутствии гастринпродуцирующих новообразований в других органах и полном выздоровлении.

До сравнительно недавнего времени из-за трудности диагностики СЗЭ и недостаточного знания врачами этого заболевания между началом болезни и установлением правильного диагноза проходило от 5 до 9 лет. Хирурги, приступая к лечению пациентов с распознанным СЗЭ, как правило, имеют дело с большими, подвергавшимися ранее неоднократным операциям. Неэффективность предыдущих операций при СЗЭ проявляется прежде всего незаживлением или рецидивом язвы. В одних случаях все признаки активного язвенного процесса возобновляются уже в первые месяцы после хирургического вмешательства, в других эти сроки удлиняются до нескольких месяцев, поэтому гастроскопия является обязательным методом исследования у этих больных.

Ряд авторов справедливо обращают внимание на многообразие клинических проявлений СЗЭ и такие ее формы, когда язва ДПК протекает значительно мягче, а симптомы ее появляются лишь периодически.

Выделяют ряд типичных или часто встречающихся при этом заболевании симптомов (Голофеевский В. Ю., Майстренко Н. А., 1996; Яковлев А. В., Трофимов В. М., 2002):

1. Упорно сохраняющаяся или быстро рецидивирующая язва ДПК, несмотря на активно проводимое лечение антагонистами H_2 -рецепторов желудка и омепразолом.

2. Диарея у больных с язвой двенадцатиперстной кишки.

3. Рецидив язвы после, казалось бы, адекватно сделанной операции (резекция желудка, ваготомия).

4. Низкие язвы в ДПК и, особенно, в тощей кишке.

5. Множественные, атипично протекающие, язвы двенадцатиперстной кишки.

6. Хронический гиперацидный гастрит с очень высоким уровнем КЖС (>100 ммоль/л).

Не менее чем у одной трети больных СЗЭ развивается диарея. Это приводит к электролитным нарушениям и исхуданию. У 7–10 % больных диагноз СЗЭ усугубляется и при отсутствии язвы ДПК, а ведущим симптомом оказывается диарея. У таких больных развитие язвы происходит, видимо, в более поздний период времени. Это можно проиллюстрировать следующим наблюдением.

Больная К., 30 лет. В течение года страдала изнурительными поносами. Было проведено консервативное лечение, которое не дало эффекта. Похудела на 14 кг. При обследовании в клинике в луковице ДПК выявлена язва, пенетрирующая в правую долю печени. Во время операции наличие язвы отчетливо подтвердилось. В хвосте ПЖ обнаружена бугристая опухоль размером 2,5 × 3,0 см, расцененная как гастринома. Произведены резекция хвоста ПЖ, спленэктомия. Гистологическое заключение — аденоматозный вариант гастриномы с инфильтрирующим ростом. Диарея прекратилась, боли в животе исчезли. В течение 12 лет после операции, на протяжении которых больная находилась под наблюдением клиники, состояние ее оставалось благополучным.

При множественном эндокринном аденоматозе клиническая картина СЗЭ оказывается пестрой, и наряду с язвенной болезнью отмечаются симптомы нарушенной функции других эндокринных желез в связи с поступлением в кровь таких веществ, как панкреатические полипептиды, серотонин, мотилин, гистамин, паратгормон, инсулин. При упорной язве ДПК следует помнить о возможности проявления гиперпаратиреоза и карциноидного синдрома.

Описывая своеобразие, разнообразие и ярко выраженную картину синдрома Золлингера—Эллисона, необходимо иметь в виду данные последних лет о выявленных со всей несомненностью «нефункционирующих гастриномах». Они обнаруживаются при аутопсиях случайно, и по отношению к ним, как к бессимптомным опухолям надпочечников, применяется термин «инциденталома».

Диагностика. При диагностике гастрином требуются знания разнообразных проявлений этого заболевания и умелое использование различных методов. В общей сложности благодаря УЗИ, эндоскопическому УЗИ, КТ, МРТ, селективной ангиографии, сцинтиграфии удается при соответствующей клинической картине заболевания выявить имеющиеся гастриномы в 20–80 % случаев, что зависит от их размера и локализации (Нечай А. И. [и др.], 1982). Когда до оперативного вмешательства данные о локализации и безусловном наличии новообразования отсутствуют, диагностику необходимо продолжить во время операции.

Выявление больных СЗЭ следует проводить в два этапа. Первый из них проходит в таких лечебных учреждениях, как поликлиника и районные больницы, где этот диагноз достаточно лишь заподозрить. После этого больного следует перевести в лечебное учреждение, специально занимающееся хирургической гастроэнтерологией (второй этап диагностики).

На первом этапе диагностики СЗЭ важно, чтобы возникло хотя бы подозрение на возможность этого синдрома. Основываться нужно, независимо от возраста пациента, на особо тяжелом течении язвенного процесса, неэффективности консервативного лечения, склонности язвы к кровотечениям и перфорации. Подозрения на СЗЭ должны увеличиться, если одновременно наблюдается диарея или стеаторея. Особое внимание в отношении возможности данного заболевания привлекают больные с высокими показателями КЖС, что характерно для СЗЭ.

У больных, уже подвергавшихся операциям на желудке по поводу язвы, дать оценку показателям желудочной секреции значительно сложнее, но и в этом случае сохраненный, а тем более повышенный уровень кислой желудочной секреции может существенно подкрепить предположение о СЗЭ. На этом этапе вполне доступно и должно выполняться эндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК. Следует обращать внимание на состояние слизистой оболочки пищевода, так как для СЗЭ, протекающего обычно с максимальной секрецией желудочного сока, содержащего к тому же высокий уровень HCl, характерно развитие эзофагита.

Не всегда просто выявить пептическую язву гастроэнтероанастомоза. Следует внимательно относиться к состоянию слизистой оболочки антрального отдела желудка, где может быть повышенная складчатость или другие признаки ее гиперплазии, аденоматоз. Также важно выявить место, где развились язвенные изменения. Типичным местом для них, как известно, является двенадцатиперстная кишка. Язвенные дефекты часто бывают большими по размеру (2,0–2,5 см), с грануляционным валом, характеризуются проникновением в соседние органы и ткани. Нередко язвы при СЗЭ располагаются в залуковичной части ДПК и даже в начальной части тощей кишки. Обширными, с инфильтратом, оказываются и пептические язвы в области гастроэнтероанастомоза, если больной ранее подвергался операции. В желудке язвы развиваются реже (2–3 %). Сочетанные и множественные язвы обнаруживаются не более чем в 10 % случаев (Нечай А. И. [и др.], 1982). Язвы при СЗЭ склонны к кровотечению в связи с их прогрессивным развитием.

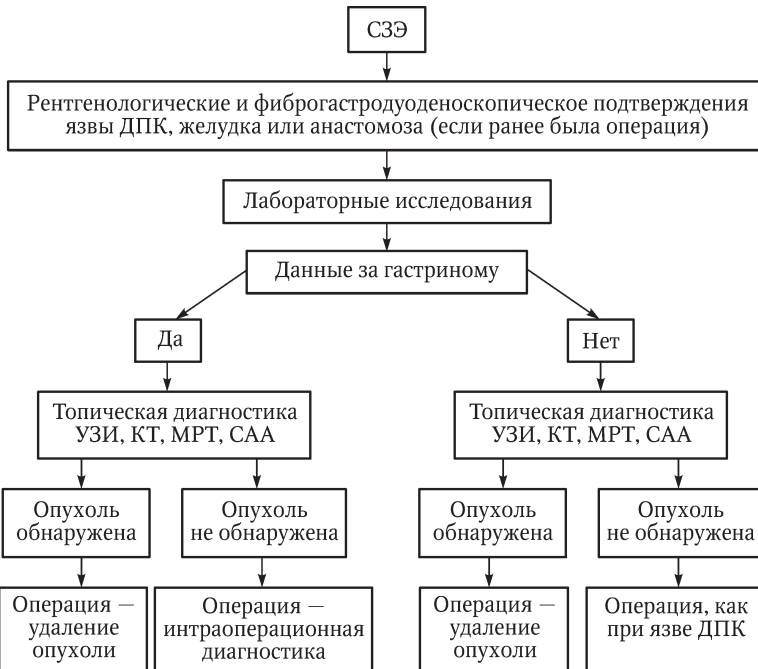


Рис. 1.8. Диагностический алгоритм при подозрении на гастриному (СЗЭ)

На втором этапе обследования, проводимом в специализированных центрах или клиниках, диагноз СЗЭ должен быть уверенно подтвержден или отвергнут, для чего используется ряд специальных методов исследования. Диагностический алгоритм при подозрении на СЗЭ представлен на схеме (рис. 1.8).

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика гастриномы направлена на выявление гиперсекреции соляной кислоты и гастрин как в условиях покоя, так и при проведении функциональных проб.

Определение кислой желудочной секреции (КЖС). Общеизвестно, что при показателях базальной желудочной секреции (БАО), достигающих 15 ммоль/л и более, а иногда превышающих 70–80 и даже 100 ммоль/л, следует подозревать СЗЭ. Показатели максимальной кислой желудочной секреции (МАО) в этом случае возрастают относительно меньше, чем при язвенной болезни, и отношение БАО/МАО при гистаминовом тесте составляет 60 % и более, т. е. превышает 0,6 и часто бывает более 1,0. Это объясняется постоянным поступлением кислого желудочного сока из-за обильного выделения в кровь гастрин из опухолевых клеток, т. е. речь идет о непрерывном максимальном кислотообразовании. После проведенной резекции желудка, когда СЗЭ не устраняется и сохраняется высокий уровень гастрин в крови, показатели КЖС остаются повышенными, хотя, конечно, и не столь значительными, как при сохраненном желудке. Считается, что если БАО в таких случаях превышает 5 ммоль/л, то подозрение на СЗЭ обоснованно.

Важным показателем КЖС является уровень ночной желудочной секреции (НЖС), которая определяется за 12 ночных часов. Если в норме за это время выделяется обычно 250–300 мл желудочного сока, то при СЗЭ — несколько литров, иногда больше 3. Общее содержание соляной кислоты за это же время достигает 100 ммоль/л и даже больше при норме до 10 ммоль/л. У больных с оперированным ранее желудком показатели НЖС различны и значительно меняются при повторных исследованиях. Во многих случаях определение КЖС дает серьезное основание заподозрить СЗЭ и направить больного в соответствующее лечебное учреждение для проведения специального исследования.

Определение гастрин в крови. Нормальным считается уровень общего гастрин в плазме крови натощак до 300 пг/л. Более высокое содержание гастрин (до 500–600 пг/л и более) при условии, когда повышена КЖС, дает повод подозревать СЗЭ. Это подозрение усиливается при показателях, превышающих 600 пг/л, и переходит в уверенность при уровне гастрин выше 1000 пг/л. Однако уровень гастрин сыворотки крови подвержен колебаниям при исследовании в разные дни (Нечай А. И. [и др.], 1982). Многих авторов интересовал вопрос, не может ли уровень гастрин у больных СЗЭ указывать на величину гастриномы и степень распространения опухоли, ее злокачественность, наличие метастазов, а также на прогноз в отношении продолжительности жизни. Р. Золлингера [и др.] (1980) полагали, что такая связь существует, и думали, что чем выше уровень гастрин, тем значительнее должна быть опухолевая активность и вероятность метастазов в печени. Правда, они не считали такую закономерность достаточно доказанной. Большинство других авторов не находят зависимости между показателями гастрин и распространением, локализацией, злокачественностью гастриномы и продолжительностью жизни.

Определение гастрин в сыворотке крови намного повысило возможности более раннего распознавания СЗЭ, но тем не менее это исследование не у всех больных позволяет достаточно четко ставить или отвергать этот диагноз. Давно

уже обращалось внимание на то, что умеренное повышение уровня гастрина в крови может обнаруживаться и при отсутствии этого синдрома у больных с обычной язвенной болезнью ДПК. Всегда следует помнить, что гастринемия может вызываться гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка (псевдо-СЗЭ), опухолями околощитовидных желез, застоем в желудке при пилородуоденальном стенозе, почечной недостаточностью у больных, перенесших обширную резекцию тонкой кишки. Значительную помощь в таких случаях оказывают специальные тесты, провоцирующие выброс в кровь гастрина. При этом, конечно, следует отменить прием ганглиоблокаторов и антихолинэргических препаратов.

После определения базального уровня гастрина внутривенно однократно вводится 1–2 ЕД чистого препарата секретина на 1 кг массы тела больного натощак, затем несколько раз еще определяется уровень гастрина в крови. Для СЗЭ характерно быстро наступающее значительное повышение уровня гастрина (не менее чем на 100–200 пг/л), чего не происходит у здоровых, при язвенной болезни и псевдосиндроме ЗЭ.

Тест с внутривенной инфузией кальция (5 мг глюконата кальция на 1 кг массы тела в час) в общем оказывает примерно такое же влияние на уровень гастрина, как и секретин. Однако это исследование более громоздко: вливание кальция нужно продолжать в течение 3 ч, иногда возникают парестезии и судороги.

Оба теста приемлемы, но нужно помнить, что они подтверждают диагноз гастринемы лишь в 80–90 %.

Секретинкальциевая стимуляция гастрина проводится путем одновременно введения глюконата кальция (2 мг на 1 кг массы тела) и секретина (2 ЕД на 1 кг массы тела). Эта комбинация более эффективно стимулирует «выброс» гастрина в кровь — до 200 пг/л при СЗЭ.

Следует упомянуть еще о пищевой пробе, когда выброс гастрина в кровь провоцируется употреблением богатых белком продуктов. Дается 50–60 г хлеба, 50 г сыра, 200 мл молока, одно вареное яйцо (25 г углеводов, 20 г жира и 30 г белка). Определение гастрина в крови проводят 6–7 раз на протяжении 2–5 ч. У здоровых людей среднемаксимальное возрастание гастрина сыворотки составляет 120 %, у больных язвой ДПК — 190 %. При гастринеме возрастания уровня гастрина не происходит или он повышается минимально (40 %). Проба считается положительной, если прирост уровня гастрина в крови не превышает 50 % по сравнению с исходным показателем (Нечай А. И. [и др.], 1988). В отдельных случаях и эта простая проба может оказаться полезной при дифференциальной диагностике СЗЭ.

Проба с глюкагоном сводится к тому, что внутривенно вводится 1 мг глюкагона на 1 кг массы тела. При СЗЭ это ведет к выраженной гастринемии, а у здоровых людей и при язвенной болезни ДПК уровень гастрина в крови не меняется (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001). Распространения в практике эта проба не получила. Также не получила распространения биологическая проба, при которой предусматривается введение мелким лабораторным животным крови больных с подозрением на СЗЭ, предполагая, что выделяемое «агрессивное вещество» вызовет резкое повышение КЖС у подопытных животных.

Исследования не заканчиваются клиническим и лабораторным установлением диагноза СЗЭ. После этого необходимо определить локализацию гастринемы, выяснить, единична она или речь идет о множественных опухолях. Важно

установить, доброкачественна она или имеются признаки злокачественного роста, наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Топическая диагностика. Рентгеновское исследование желудочно-кишечного тракта с бариевой массой позволяет заметить признаки мелких опухолей в подслизистом слое стенки ДПК или желудка, выявить особенности язвенного процесса и некоторые косвенные признаки синдрома: увеличение размеров желудка и обилие жидкости в нем при отсутствии стеноза, гипертрофию складок гастродуоденальной слизистой оболочки.

Гастродуоденоскопия широко используется как на предварительном этапе, так и на втором — в специализированном учреждении. Определяется локализация, размеры язвы, оценивается состояние слизистой оболочки антрального отдела желудка. Важно не пропустить гиперплазию слизистой оболочки, которая может быть причиной гастринемии, гиперсекреции желудка, т. е. причиной псевдосиндрома Золлингера—Эллисона. В стенке ДПК могут быть обнаружены небольшие гастриномы.

Селективная артериальная ангиография позволяет выявлять опухоли на основании участков усиленной васкуляризации. Однако информативным такое исследование бывает менее, чем в 30 % наблюдений (McKittrick R., Stephens R., 1997).

Для подтверждения диагноза СЗЭ и определения места расположения гастриномы применяется селективный забор крови из разных участков портальной системы для определения уровня гастринина в сыворотке крови. Такой забор крови производится путем чрескожной чреспеченочной пункции. О месте нахождения гастриномы судят по градиенту гастринина в разных участках вен портальной системы. Дать достаточно обоснованную оценку этому исследованию пока еще нельзя, но в некоторых случаях оно, видимо, позволит установить локализацию гастриномы и ее множественность.

Некоторые авторы высоко оценивают диагностические возможности этого метода, другие относятся к нему более сдержанно. С. Д. Уилсон считает, что чувствительность селективного определения гастринина в портальной вене после артериальной стимуляции составляет 54—100 % (Wilson S., 1991).

Для выявления гастриномы используется также скintiграфия. В последние годы для этого исследования применяют препарат ^{111}In -октреотид, который имеет выраженную тропность к нейроэндокринным образованиям. Полезность такого исследования очевидна, но его чувствительность не превышает 20—60 %. Однако некоторые авторы сообщают, что при множественных нейроэндокринных новообразованиях далеко не все опухоли идентифицируются. Так, W. Mielcarek [et al.] (1998) у обследованных 8 больных с карциноидами и гастриномой выявили 22 очага новообразований, а при повторном исследовании их было зафиксировано 45. Авторы подчеркивают, что при скintiграфии можно ошибочно недооценить степень тяжести заболевания и истинную распространенность новообразований нейроэндокринной природы при МЭН 1.

Для выявления гастриномы, как и других нейроэндокринных новообразований, используются ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, спиральная томография. Эти методы широко вошли в практику и значительно расширили возможности выявления и диагностики опухолей разного происхождения, в том числе так трудно распознаваемых новообразований нейроэндокринного генеза. Однако нельзя забывать, что

возможности этих методов не беспредельны. Это в полной мере относится к диагностике гастрином, которые часто по плотности мало отличаются от структуры ПЖ, да к тому же могут находиться вне ее. О. Н. Кларк и О. В. Дан (1997) приводят такие данные о возможностях этих методов исследования в распознавании спорадических гастрином: УЗИ — 20–25 %, КТ — 30–60 %, МРТ — 25–30 %. Вероятно, наши диагностические возможности расширятся с введением в практику трехмерного УЗИ, спиральной и позитронно-эмиссионной томографии, но необходимо подчеркнуть все значение клинической симптоматики и данных лабораторного исследования. Если при этом будет велико подозрение на возможность гастриномы, оправданным станет решение о диагностической лапаротомии с использованием интраоперационного УЗИ. Последовательно проведенная пальпация ПЖ и окружающих ее тканей, а также УЗИ помогут выявить небольшие гастриномы и избрать целесообразный вид оперативного вмешательства или определить план дальнейшей диагностики.

Некоторые хирурги применяли несколько видов исследований, направленных на выявление локализации гастрином, предполагая, что таким путем возможности диагностики расширятся. В конечном итоге выяснялось, что в 30 % наблюдений опухоль могла быть обнаружена только после тщательного поиска при диагностической лапаротомии. Иначе говоря, настойчивость в выявлении новообразований должна продолжаться и во время оперативного вмешательства. Правда, поиск гастрином во время операции далеко не прост и не всегда бывает успешен, особенно после перенесенных ранее операций на желудке, поэтому предоперационные сведения (даже предположительные) о расположении гастрином очень ценны.

Дифференциальная диагностика. Необходимость в ней возникает, когда при соответствующей клинической картине выявляется гипергастринемия и гиперацидные показатели КЖС. Важно иметь в виду те патологические состояния, при которых так же, как и при гастриномах, могут быть такие же показатели. Это приобретает особое значение, когда в результате использования современных возможностей новообразования не выявляются. Таких патологических состояний несколько.

1. Гиперплазия G-клеток антрального отдела желудка, которая может проявляться в аденоматозе (псевдосиндром Золлингера—Эллисона).

2. Сохраненная часть антрального отдела у больных, которым выполнялась резекция желудка.

3. Рубцовый стеноз пилородуоденальной области, препятствующий естественному опорожнению желудка.

4. Синдром короткой толстой кишки.

5. Уремия.

6. Гастрит, обусловленный *Helicobacter pylori*.

7. Пернициозная анемия. В этих случаях гипергастринемия не сочетается с гиперацидным состоянием, напротив, обычно бывает ахлоргидрия.

8. Хронический эрозивный гастрит.

Дифференцирование псевдосиндрома Золлингера—Эллисона от истинного СЗЭ может оказаться трудным. Основным отличительным признаком заболевания, связанного с гиперплазией клеток антрального отдела желудка, являются показатели теста с кормлением. Если при истинном СЗЭ возрастания уровня гастринина при этом совсем не происходит или оно минимально, то при псевдо-СЗЭ

среднемаксимальное увеличение равняется 300 %. Кроме того, базальный уровень гастрина ниже и не превышает 1000 пг/л, мало меняясь при пробе с секретинном и кальцием. Наконец, при исследовании КЖС отношение БАО/МАО, в отличие от истинного СЗЭ, ниже 0,6.

При подозрении на псевдо-СЗЭ диагноз уточняют с помощью эндоскопической биопсии слизистой оболочки антрального отдела желудка. При этом может выявиться, что популяция G-клеток более чем в 30 раз превышает норму.

При множественной эндокринной неоплазии помимо клинической картины СЗЭ выявляются симптомы расстройств ряда других эндокринных желез. Этим заболеванием поражаются обычно несколько членов одной семьи.

У «гиперсекреторов» исключить возможность СЗЭ помогают лабораторные исследования КЖС (определение КЖС, соотношение базальной и стимулированной кислотности), проведение упоминавшихся тестов при определении гастрина. Если же у них после операции (ваготомии с антрумэктомией) в ранние сроки выявляется пептическая язва гастродуодено- или еюноанастомоза или обнаруживается рецидив язвы в двенадцатиперстной кишке (особенно в дистальных ее отделах), поиск гастриномы должен быть продолжен. При дифференциальной диагностике нужно всегда иметь в виду и упомянутые другие состояния, при которых может развиться гипергастринемия и гиперацидность. Эти заболевания (эрозивный гастрит, пернициозную анемию и др.) следует помнить, причем диагностика их не сложна.

Еще раз отметим, что в настоящее время распознавание СЗЭ в клиниках, где можно применить необходимые современные методы исследования, значительно облегчилось. Это позволило диагностировать данный синдром значительно раньше и предупреждать тяжелые осложнения язвы и совершенно бесперспективные традиционные операции, используемые при обычной язвенной болезни.

Лечение. Показано оперативное лечение. Проводится резекция поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации опухоли. Хирургическая тактика зависит от обнаружения гастриномы. При необходимости используется интраоперационное УЗИ. При энуклеации одиночной sporadicческой гастриномы обычно наступает полное выздоровление. При сохранении высокой кислой секреции (БАО > 15 ммоль/л, МАО > 50 ммоль/л, ночная желудочная секреция > 70 ммоль/л, гастринемия) необходимо проводить адекватное медикаментозное лечение.

При гиперплазии J-клеток (синдром Золлингера–Эллисона) целесообразно применение блокаторов H_2 -рецепторов: циметидина (1–2 г в сутки), ранитидина в таблетках по 150–300 мг (суточная доза – 600–900 мг), фамотидина в суточной дозе 240–480 мг. Помимо блокаторов H_2 -рецепторов применяют ингибиторы протонного насоса, которые угнетают активность H^+ , K^+ -АТФазы, катализирующей обмен протонов на ионы калия в париентальных клетках желудка, что приводит к снижению базального и стимулированного уровня ее секреции. Назначают омепразол до 60–80 мг в день.

При метастазах опухоли применяют химиотерапию: стрептозотозин, 5-фторурацил, α -интерферон. Кроме того, положительный эффект получен при комбинации ингибиторов протонного насоса и радиоактивных аналогов соматостатина. Хороший эффект отмечен и при комбинированной химиотерапии (стрептозотозин + доксорубин).

При псевдосиндроме Золлингера—Эллисона, развившемся у больных после резекции желудка по поводу гиперплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка с аденоматозом и выраженной гипергастринемии, проводится стволовая ваготомия.

1.4.4. Редкие нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы

Распространенность и классификация. Нейроэндокринные новообразования (НЭН) ПЖ по обобщенным статистическим данным разных стран встречаются с частотой от 1 до 10 случаев на 1 млн жителей в год (Jeffrey D. [et al.], 1997).

Если взять средние величины и адаптировать их к России, то можно понять, что ежегодно в нашей стране выявляются приблизительно около 1000 больных с эндокринными опухолями ПЖ. 70—90 % этих опухолей составляют инсулиномы и гастриномы, т. е. примерно 800 из них. На все другие эндокринные опухоли ПЖ (глюкагоному, соматостатиному, випому, кортикотропиному, паратиреальному, карциноид и некоторые др.) приходится около 200 случаев в год. Это приблизительно, виртуальные цифры, но они все-таки дают общее представление о редкости таких эндокринных новообразований. Тем более оправдано повышенное внимание к ним, так как практическими врачами эти опухоли обычно не выявляются и лечение таких больных, нередко с выраженной симптоматикой, проводится на основании ошибочных диагнозов, когда не используется активная тактика лечения, включающая как хирургические, так и некоторые специфические лекарственные методы лечения. Более того, эти опухоли нередко, а скорее, даже часто злокачественные и дают метастазы как в регионарные лимфатические узлы, так и в печень.

Эти редкие НЭН ПЖ, как и наиболее часто встречающиеся инсулиномы и гастриномы, могут быть одиночными, множественными и, что является их особенностью, быть составной частью синдромов, включающих в себя проявления разных гормонов, не только относящихся к поджелудочной железе. Необходимо учитывать и то, что некоторые опухоли, несомненно возникающие из эндокринных клеток ПЖ и достигающие размера 2—3 см, оказываются гормонально нефункционирующими. Вместе с тем нередко очень маленькие опухоли, величиной в несколько миллиметров, отличаются выраженной гормональной активностью. В связи с этим понятно, почему и сейчас во многих журналах разных стран публикуются единичные, но несомненно убедительные наблюдения, относящиеся к разряду редких эндокринных опухолей ПЖ.

В составе островковой ткани ПЖ, как сообщалось в начале главы, насчитывается не менее 6 видов клеток, имеющих единого предшественника, так называемого незидиобласта: α -, β -, δ -, PP-, G-, F-, EC-клетки. Если продуцируются два и более пептида, в клинико-лабораторных проявлениях опухолей суммируется эффект избытка этих гормонов, как правило, с преобладанием одного из них. Все это делает понятным выделение синдрома «множественных эндокринных неоплазий» и мультигормональных опухолей.

При диагностике редких нейроэндокринных опухолей широко используются лабораторные методы для идентификации определенного вида гормона. В последние два-три десятилетия внедрены в практику иммуноферментные и радиоиммунологические методы определения гормонов, пептидов и аминов в крови и

моче: соматостатина, глюкагона, вазоактивного интестинального полипептида, панкреатического полипептида, серотонина, секретина, что значительно облегчило конкретную диагностику нейроэндокринных новообразований разной локализации. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить специфические для каждой опухоли клетки, иммуноактивные к определенному веществу. Перспективно использование неспецифических маркеров: хромогранина А, хромогранина В (секретогранин I), хромогранина С (секретогранин II) и панкреатостатина (Калинин А. В., 1998).

При подозрении на ту или иную редкую нейроэндокринную опухоль ПЖ применяются упоминавшиеся уже методы топической диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия, эндоскопическое УЗИ, селективная абдоминальная ангиография с целью определения локализации эндокринно активной опухоли в ПЖ, т. е. те же, что и при диагностике наиболее частых МЭН — инсулином, гастрином. Некоторые краткие сведения о редких НЭН ПЖ сведены в табл. 1.30.

Таблица 1.30

Краткая характеристика редких нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы

Опухоль	Источник образования	Первичный гормональный эффект	Характерные клинические симптомы
Глюкагонома	α -Клетки	Гликогенолитическое и липолитическое действие	Сахарный диабет, кожные высыпания, венозный тромбоз, анемия, понос, похудание
Випома	δ_1 -Клетки	Массивная секреция жидкости и электролитов тонкой кишкой	Тяжелая водная диарея, гиперкалиемия, гипохлоридрия, обезвоживание, похудание
Соматостатинома	δ -Клетки	Ингибирует секрецию инсулина, гастрина, серотонина, панкреатического полипептида	Сахарный диабет, понос, стеаторея, камни в желчных протоках, похудание
Панкреатическая кортикотропинома	АКТГ-подобный пептид	Гиперкортизолемиа	Проявление синдрома Иценко—Кушинга, высокая потенция злокачественности
Панкреатическая паратиреома	Эктопический паратгормон	Гиперкальциемия	Общая и мышечная слабость, быстрая беспричинная утомляемость, остеопороз
Панкреатическая нейротензинома	Панкреатический полипептид	Гипокалиемия, умеренная гипергликемия	Гипотензия, тахикардия, диарея; часто бессимптомное образование
Пипома	Панкреатический полипептид	Водно-электролитные нарушения	Диарея, боли в верхней половине живота, обезвоживание
Карциноид	Энтерохромаффинные клетки	Гиперпродукция серотонина, усиление моторики	Приливы крови к лицу и туловищу, понос, бронхоконстрикция, правосторонний фиброз эндокарда

Знакомство с редкими гормонально-активными новообразованиями поджелудочной железы должно облегчить практическим врачам установление правильного диагноза при дифференциально-диагностических трудностях, нередко

встречающихся в лечебной практике. Как известно, иногда бывает достаточно вспомнить признаки того или иного редкого заболевания, чтобы направить диагностику по правильному пути.

Клиника, диагностика и лечение. *Глюкагонома* — гормонально-активная опухоль из ацидофильных инсулоцитов панкреатических островков (α -клеточная аденома), продуцирует глюкагон, который впервые был выделен в 1963 г. из экстракта островковклеточной опухоли (Bodner E. [et al.], 1992). Заболевание встречается редко: 1 случай на 20 млн населения в год. К 1996 г. описано 90 наблюдений доказанной глюкагономы.

Глюкагонома отличается от других опухолей массой крупных базофильных окрашенных клеток, плохо отграниченных друг от друга. Опухоли имеют альвеолярно-солидное строение. Клетки их дают резко положительную реакцию с серебром по Массону—Гамперлю, слабовыраженную — по Гримелиусу. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются светлые плотные гранулы, не имеющие мембран, величиной около 200 нм. Озлокачествление выявляется в 50—70 % случаев (Калашников С. А., Черепных А. А., 1983).

Клиническая симптоматология и специфические признаки опухоли описал в 1974 г. Д. Маллинсон, озаглавивший статью «Синдром глюкагономы».

Необходимо отметить, что глюкагонома, даже при метастазах в печени, в известной мере протекает вяло на протяжении нескольких лет. Клинические проявления обусловлены гликогенолитическим и липолитическим действием глюкагона. Глюкагон — полипептид. Он стимулирует распад гликогена в печени, образование кетоновых тел и липолиз в жировой ткани, способствует увеличению уровней Са, Mg, К, Na, фосфатов. Глюкагон стимулирует желчеотделение и тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует выработку инсулина и соматостатина (Калинин А. П. [и др.], 1993). Развиваются умеренный диабет, дерматит, глоссит, стоматит, анемия, исхудание. Это неспецифические симптомы, но в своей совокупности они формируют определенную клиническую картину. Типичными признаками при этом являются некролитическая мигрирующая эритема, розовые пятна, папулы, бляшки на коже лица, нижней части живота, промежности; а также кожный зуд. К ним присоединяются психоневрологические симптомы — депрессия, сонливость, дизартрия, снижение концентрации внимания.

Глюкагонома развивается преимущественно у лиц 50—70 лет, чаще у женщин. Диагноз обосновывается на определении повышенного уровня глюкагона в плазме крови после стимулирования толбутамидом или аргинином — более 500 пг/мл, достигая 6600—9600 пг/мл. Часто обнаруживаются гипохолестеринемия, снижение уровня цинка в плазме крови, гипопротейнемия. Выявляется глюкагонома (топическая диагностика) с помощью УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфии, селективной ангиографии, локализуется чаще в головке и теле поджелудочной железы. Опухоль имеет сравнительно большие размеры, достигая нескольких сантиметров в диаметре. Она может быть злокачественной и нередко диагностируется после выявления метастазов в печени (Калашников С. А., 1981).

Оперативное лечение производится в соответствии с общими принципами для нейроэндокринных опухолей. При своевременном выявлении опухоли ее хирургическое удаление дает хороший терапевтический эффект. Симптоматическая терапия неоперабельных опухолей проводится октреотидом. При метастазах в печень лечение проводится стрептозотоцином из расчета 1,5 г/м² в неделю, либо со-

четанием его с 5-фторурацилом, фторафуром, циклофосфамидом, винкристином. В литературе сообщается о положительном эффекте терапии соматостатином и его аналогами. Течение кожных проявлений глюкагономы улучшается при применении препаратов цинка в комбинации с аналогами соматостатина.

Випома — гормонально-активная опухоль, возникающая из δ_1 -клеток островковоклеточной структуры ПЖ. Вернер и Моррисон в 1958 г. описали синдром водной диареи у больных с островковоклеточной опухолью ПЖ. Это заболевание вначале считалось вариантом не β -клеточной опухоли при СЗЭ. Затем выяснилось, что в основе расстройств лежит секреция не гастрин, а избыточного количества вазоактивного интестинального полипептида (ВИП), нейропептида сосудотропного действия, вызывающего вазодилатацию сосудов кишечника, легких, сердца, конечностей. Развивается гипотония, увеличивается секреция жидкости в кишечнике.

Опухоль встречается очень редко — 1 случай на 10 млн населения в год, а из общего числа эндокринных новообразований ПЖ она составляет 3–4 % (Калинин А. П. [и др.], 1993). При злокачественной трансформации почти в 40–50 % возникают метастазы в печени. У двух больных, которые находились у нас на лечении, были метастазы не только в печени, но и в надпочечниках, лимфатических узлах парапанкреатической клетчатки. Размер опухоли не превышал 2 см. Гистологически в одном случае имелось строение, сходное с параганглиомой, в другом — с анапластическим раком.

Опухоль по своему строению напоминает нейробластому, секретирующую ВИП-нейропептид. Как и другие опухоли нейроэндокринного происхождения, випомы имеют солидное, трабекулярное и тубулоацинарное (железистое) строение. Солидные структуры, как отмечают Н. М. Кузин и А. В. Егоров (2001), местами чередуются с нерегулярными кистозными полостями, заполненными эозинофильным содержимым, а тубулоацинарные — трабекулярным и солидным. Злокачественные випомы встречаются достаточно часто (60–100 % случаев). При импрегнации серебром по Массону — Гамперлю наступает диффузное окрашивание клеток опухоли, а по Гримелиусу — очаговое. При электронно-микроскопическом исследовании в доброкачественных випомах выявляются секреторные гранулы. При злокачественной трансформации випомы происходит ее беспорядочный рост с выраженным клеточным полиморфизмом. Гистологически верифицировать випомы можно только при иммуногистохимическом исследовании. Реакция с антителами ВИП при этих опухолях высокая — 87 %. Имеются сообщения о внепанкреатической локализации випомы в органах желудочно-кишечного тракта (Кузин Н. М., Егоров А. В., 2001).

Клиническая картина при випомах характеризуется профузной водной диареей, обезвоживанием, ацидозом. У многих больных выявляется ахлоргидрия, общая и мышечная слабость (Антонов А. В., 2002).

Диарея — самый характерный клинический признак випомы. За сутки выделяется 3–5 л жидкости. Считается, что о випоме можно думать, когда выделяется не менее 3 л жидкости за сутки, и исключать такой диагноз, когда выделяется только 500–700 мл. Быстро развиваются гипокалиемия и связанные с ней нарушения, прежде всего мышечная слабость. Другой признак випомы — гиперкальциемия, не связанная с уровнем паратгормона. Многоплановое действие ВИП у некоторых больных вызывает гипергликемию (25–50 %). Диагноз объективируется высоким уровнем ВИП и выявлением очагового образования в ПЖ.

Лечение направлено на нормализацию водно-электролитного баланса в организме, восполнение электролитов в количестве 200–400 мэкв в сутки. Скорость введения препаратов калия должна быть медленной с учетом установления равновесия вне- и внутриклеточного его содержания, в первые дни целесообразно вводить до 100 мэкв калия в сутки. Одновременно с ликвидацией гипокалиемии восстанавливается дефицит бикарбонатов.

Следует помнить, что при синдроме Вернера—Моррисона имеется необычное сочетание гипокалиемии с гиперхлоремическим ацидозом, в связи с чем препараты калия вводятся не в виде калия хлорида, а в виде других его солей — калия сульфата, фосфата, бикарбоната.

При сочетании с гиперкальциемией при замещении дефицита калия могут развиваться судороги, что связано со снижением уровня магния в сыворотке крови. Для предупреждения этого состояния необходимо введение сульфата магния. Указанные нарушения водно-электролитного обмена можно купировать назначением преднизолона в дозе 30 мг в день или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Одновременно с терапией нормализации водно-электролитного обмена, нормализуется электролитный состав, прекращается диарея и устраняется дегидратация (Ozbeu N. [et al.], 1996), проводится лечение сандостатином, сандостатином ZAR или октреотидом, которые ингибируют секрецию ВИП и снижают секрецию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

После устранения нарушений водно-электролитного обмена выполняется лапаротомия. В 80 % случаев опухоль локализуется в области тела и хвоста, в 20 % имеет место гиперплазия островков поджелудочной железы. Производится энуклеация опухоли в области тела или хвоста, либо субтотальная панкреатэктомия. При наличии метастазов проводится терапия стрептозотоцином, 5-фторурацилом, препаратами лития, индометацином, трифтоперазином.

Соматостатинома — гормонально-активная опухоль, возникающая из плюрипотентных соматостатинпродуцирующих δ -клеток островковклеточной структуры поджелудочной железы. Эти клетки находятся также в желудочно-кишечном тракте (двенадцатиперстной кишке, мозге). Опухоль встречается очень редко — 1 случай на 4 млн человек в год. В литературе приводятся единичные случаи, первые из которых относятся к 1977 г.

Гормон соматостатин был выделен в 1973 г. из вытяжки гипоталамуса. Действие секретируемой опухолью соматостатина связано с ингибированием секреции инсулина, гастрина, серотонина, панкреатического полипептида. Клинические проявления соматостатиномы выражаются в развитии сахарного диабета, поносе, стеатореи, желчнокаменной болезни, агастринемии, похудании.

Течение диабета обычно легкое, и толерантность к глюкозе наблюдается примерно в 60 %. Диарея и стеаторея отмечаются в 30–70 %. Желчнокаменная болезнь диагностируется у большинства больных (в 70 % случаев), гипохлоргидрия обнаруживается в 33–53 %. Потеря веса (массы) тела — характерный признак, наблюдаемый у всех больных с соматостатиномой. В 83 % случаев опухоль обнаруживается в поджелудочной железе и в 17 % — в кишечнике. Опасность озлокачествления значительна — более 50 %. Как и другие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, соматостатинома может быть какое-то время функционально неактивной (бессимптомное течение).

В большинстве случаев соматостатинома выявляется случайно при абдоминальных оперативных вмешательствах (холецистэктомия) или исследованиях (УЗИ, КТ, МРТ), проводимых при недостаточно ясных жалобах. Она может быть составной частью синдрома множественной эндокринной неоплазии. Опухоль обычно бывает одиночной как в спорадическом, так и наследственно-генетическом вариантах при МЭН 1. Диагноз верифицируется определением уровня соматостатина в плазме крови (норма 50 пг/мл). Топическая диагностика проводится с использованием УЗИ, КТ, МРТ. При иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях обычно выявляется однотипная популяция хорошо дифференцированных соматостатинреактивных клеток.

Если опухоль одиночна и нет метастазов, то оперативное удаление ее эффективно. Опухоль чаще обнаруживается в головке поджелудочной железы, а из-за ее значительных размеров (более 3–4 см), как правило, показана субтотальная резекция поджелудочной железы. Удаление отдельных метастазов, по сообщениям некоторых авторов, оправдано, так как снижает проявление заболевания, но не приводит к выздоровлению (Clark O. N., Dun O. V., 1997; Delcore R., Friesen S., 1994).

Лекарственная терапия при неоперабельной опухоли проводится стрептозотонином (в виде инъекций из расчета 0,5 г/м² ежедневно в течение 5 дней, повторные курсы через 6 недель, проводится 4–5 таких курсов), 5-фторурацилом, дикарбазином, доксирубицином.

Панкреатическая кортикотропинома — это новообразование из клеток островков ПЖ, секретирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ) или подобное по действию вещество, что приводит к гиперкортизолемии. Встречается редко. Кроме кортикотропинподобного гормона при этих опухолях обнаруживаются и другие активные пептиды, в частности питуитрин. Панкреатическая кортикотропинома может быть спорадической или составной частью множественных эндокринных неоплазий, описаны злокачественные ее формы, определяются метастазы в печени.

Клинические проявления сводятся к хорошо известной картине болезни Иценко—Кушинга, поэтому в начале исследования диагностика направляется на выяснение состояния аденогипофиза и надпочечников. Если получаемые при этом данные исключают патологию гипофизарно-надпочечниковой системы, то предполагается «синдром эктопической продукции АКТГ» (опухоли легкого, бронхов, тимуса и др.). Вместе с тем нужно иметь в виду возможность развития и панкреатической кортикотропиномы, если при УЗИ, КТ, МРТ обнаружится очаговое образование в поджелудочной железе и, особенно, метастазы в печени.

Возможность оперативного удаления таких опухолей маловероятна, так как при их обнаружении обычно уже выявляются метастазы. Лечение в таких случаях обычно сводится к лекарственному воздействию на повышенную функцию коры надпочечников метирапона, хлодитана, митотана, элиптина, хотя рассчитывать на эффективность лекарственной терапии при панкреатической кортикотропиноме трудно.

Панкреатическая паратиреома — островковоклеточная опухоль ПЖ, выделяющая паратиреоидный пептид. Она, как и подобные эндокринные опухоли железы, секретирует и другие гормонально-активные пептиды, что приводит к многообразию клинических симптомов. Внимание врача прежде всего привлекают гиперкальциемия, нефролитиаз, нефрокальциноз. Вначале возникает предпо-

ложение о гиперпаратиреозе. Учитывая возможность панкреатической паратиреомы, следует обследовать поджелудочную железу для выявления очаговых образований. Диагноз станет очевидным, если, конечно, не будут обнаружены новообразования в других органах и прежде всего в ОЩЖ.

Принципы лечения панкреатической паратиреомы те же, что и при других редких нейроэндокринных новообразованиях поджелудочной железы.

Панкреатическая нейротензинома секретирует нейротензин, характерный для клеток головного мозга и некоторых карциноидов желудочно-кишечного тракта. При нейротензиноме отсутствуют специфические клинические симптомы и отмечаются гипотензия, тахикардия, повышенная секреция ПЖ (экзокринная функция), понижение кишечной секреции, диарея. В крови обнаруживаются гипокалиемия, умеренная гипергликемия, отмечается потеря веса, общая и мышечная слабость. Опухоль может быть злокачественной и метастазировать в печень.

Имеются сообщения о гормонально-активных опухолях ПЖ, продуцирующих *growth hormone-releasing hormone*. Эти опухоли обозначают как «GHRH tumor». Выделение рилизинг-фактора гормона роста приводит к развитию симптомов акромегалии. Такие опухоли находят не только в ПЖ, но и в легких, бронхах, тонкой кишке, надпочечниках, эктопированной эндокринной ткани забрюшинного пространства. В связи с полигормональной природой опухоли отмечаются наряду с проявлениями акромегалии симптомы синдрома Золлингера—Эллисона. Лечение проводится по общим принципам терапии нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. По возможности опухоль удаляется.

Пиома (пинома) — опухоль из островковоклеточных структур поджелудочной железы, продуцирующая панкреатический полипептид (ПП). При функциональной активности эти опухоли вызывают многочисленные и разнообразные симптомы: боли в верхней половине живота, диарею, похудание, диабет, кахексию. Эти опухоли могут быть бессимптомными. Обнаруживаются они и при синдроме множественной эндокринной неоплазии. Диагноз устанавливается на основании выявления повышенного уровня ПП в плазме крови. При пиоме секреция ПП не подавляется атропином, как это отмечается при ее отсутствии. Опухоль обычно оказывается достаточно больших размеров (более 5 см) с метастазами в печени, которые выявляются более чем в 70 % случаев.

Лечение проводится по общим принципам, как при других нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. По возможности опухоль удаляется.

Карциноид — высокодифференцированное новообразование из своеобразных клеток нейроэндокринной системы (Дирижанова И. С., 1991). Эти опухоли обычно небольшие и обнаруживаются в виде одиночных узлов твердой консистенции. Они построены из солидных клеточных тяжей. Гистологическое строение карциноидов довольно многообразно и в известной степени зависит от органа, в котором они возникают. Опухолевые клетки отличаются однотипностью, незначительным полиморфизмом ядер и низкой митотической активностью. Цитоплазма хромофобная или ацидофильная, реже — базофильная, гомогенная или зернистая. Основную массу опухоли составляют полигональные клетки, но среди них встречаются палисадные и цилиндрические, которые образуют желе-

зистые структуры. В некоторых клетках апикальный конец снабжен щеточной каемкой.

Злокачественная трансформация карциноида не исключается, но встречается редко. Карциноиды способны секретировать широкий спектр гормонально-активных веществ — серотонина, гастрин, соматостатина, секретина, панкреатического полипептида, вазоактивного интестинального полипептида и др. По данным аутопсий, они обнаруживаются в 0,08–1,85 % случаев. В ПЖ они выявляются, как это приведено в работе В. Б. Симоненко [и др.] (1993), редко.

Локализация первичных карциноидных опухолей: тонкая кишка — 39 %; прямая кишка — 15 %; червеобразный отросток — 26 %; толстая кишка — 5–7 %; желудок — 2–4 %; поджелудочная железа — 2–3 %; печень — менее 1 %; бронхи — 10 %.

Карциноиды желудочно-кишечного тракта и ПЖ метастазируют в регионарные лимфатические узлы и печень. Описано наблюдение, касающееся 33-летней больной, у которой карциноид ПЖ метастазировал в левый желудочек сердца, что было выявлено при КТ и подтверждено на операции и аутопсии. Авторы сообщают, что в литературе они встретили только четыре описания метастазов карциноида ПЖ в сердце.

Основанием для подозрения на карциноидную опухоль обычно являются признаки карциноидного синдрома, проявляющегося приливом крови к лицу, тахикардией, диареей, симптомами, сходными с проявлениями бронхиальной астмы.

Лабораторная диагностика направлена на определение уровня серотонина в крови. Однако известно, что он быстро инактивируется и превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая выделяется с мочой (норма — до 9 мг/сут). Поэтому определение последней в моче также является важной составляющей диагностического поиска. С помощью таких методов, как УЗИ, КТ, МРТ, селективная ангиография, сцинтиграфия с применением октреотида (Октреоскан), проводится топическая диагностика опухоли. Е. К. Паулсон [и др.] (1997) сообщают, что метастазы карциноида в печень в 42 % выявляются при обычной КТ.

Лечение больных с карциноидами во многом зависит от локализации опухоли, ее размеров, уровня секреции серотонина, других пептидов, обладающих гормональной активностью, а также от распространенности новообразования и наличия метастазов в печени (Morrison D., 1974; Scheffold N. [et al.], 1995; Schindl M. [et al.], 2000). При выявлении очагового образования в ПЖ показано оперативное вмешательство, направленное на удаление опухоли (энуклеация, резекция железы). Пятилетняя выживаемость — 50–60 %.

При неоперабельных злокачественных опухолях проводится лечение 5-фторурацилом, циклофосфамидом, доксорубицином, метотрексатом. Возможно применение глюкокортикоидов, блокаторов H_1 - и H_2 -рецепторов (циметидин, дифенгидрамин). Ципрогептадин и метисергид назначаются как антагонисты серотонина. Особое место занимают карциноиды, секретирующие АКТГ-подобное вещество, в результате чего развиваются клинические симптомы адреногиперкортизолизма. В таких случаях назначение стероидных препаратов противопоказано.

В связи с тем, что почти 90 % нейроэндокринных опухолей, в том числе и карциноидов, имеют рецепторы соматостатина, оправданным и, по сообщениям ряда авторов, перспективным оказывается лечение октреотидом, который назначается по 0,05–0,2 мг 2–3 раза в день путем внутримышечных инъекций. Метастатические эндокринные новообразования в большинстве своем протекают не столь бурно и прогрессивно, как злокачественные опухоли другого генеза. Эта особенность отмечена и у больных с карциноидами ПЖ, даже при метастазах в печени.

В плане лечения таких больных особый интерес вызывает сообщение А. А. Поликарпова и П. Г. Таразова (2000), которые использовали химиоэмболизацию метастазов нейроэндокринных опухолей в печень, производя катетеризацию печеночной артерии. Вводилась суспензия (50–100 мг фарморубицина, 10–30 мг диаксадета, 600–1200 мг циклофосфана), затем выполнялась окклюзия артерии гемостатической губкой. Среди леченных 19 больных у 13 был злокачественный карциноид, у 3 – рак надпочечника, у 2 – рак яичника и у одного верифицирована злокачественная инсулинома. Размеры метастазов в печени уменьшились у 73,7 %, а регресс симптомов был отмечен у 78,9 %. Метод позволил улучшить качество жизни и продлить жизнь больных.

Литература

- Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. [и др.]. Гинекология от пубертата до постменопаузы / под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — М., 2004. — 447 с.
- Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. — М.: Медицина, 2002. — С. 435–460.
- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум паблшинг, 2003. — 342 с.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 466–484.
- Калинин А. П., Белошицкий М. Е., Богатырев О. П. [и др.]. Информативность различных методов визуализации поджелудочной железы в топической диагностике инсулином // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 153–156.
- Карпова И. А., Залевская А. Г. Программа скрининга сахарного диабета 2-го типа в Санкт-Петербурге // Сахарный диабет. — 2001. — № 4(13). — С. 2–6.
- Клиническая эндокринология / под ред. Н. Т. Старковой. — 3-е изд. — СПб.: Питер, 2002. — 576 с.
- Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М.: Медицина, 2000. — 232 с.
- Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: руководство. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.
- Один В. И. Аутоиммунный сахарный диабет. — СПб.: ВМЕДА, 2003. — 344 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.: Литерра, 2006. — 1080 с.

Симоненко В. Б. Нейроэндокринные опухоли (клиника, диагностика, лечение). — М., 2000. — 289 с.

Старостина Е. Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете // *Consilium Medicum*. — 2004. — Т. 6. — № 9. — С. 657–662.

Шустов С. Б., Астамирова Х. С. Эндотелиопротекция при сосудистых осложнениях сахарного диабета // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 108–114.

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.

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

Глава 2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

2.1. АНАТОМИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Краткие анатомо-физиологические сведения. Паращитовидные железы (ПЩЖ) представляют собой округлой или овальной формы тельца, расположенные на задней поверхности долей щитовидной железы. Их количество непостоянно и может варьировать от 2 до 7—8. Нормальные паращитовидные железы имеют размеры около $1 \times 3 \times 5$ мм и весят от 35 до 40 мг. После 20-летнего возраста масса ПЩЖ не изменяется, у женщин она несколько больше, чем у мужчин. От окружающих тканей ПЩЖ отделяются собственной фиброзной капсулой, из которой внутрь желез проникают соединительнотканые прослойки, делящие железу на мелкие дольки.

Особенности локализации ПЩЖ определяются их эмбриогенезом. Верхний и нижний пулы ПЩЖ исходят из дорсальной энтодермы III и IV жаберных карманов и опускаются от корня языка со щитовидной железой и тимусом. В типичных случаях верхние ПЩЖ находятся на уровне крикотиреоидного сочленения в области границы верхней и средней трети долей щитовидной железы, а нижние — позади нижних полюсов долей щитовидной железы над тимусом. ПЩЖ могут не опуститься в процессе эмбриогенеза и быть расположенными у корня языка, угла нижней челюсти или в области бифуркации сонной артерии. Иногда они определяются в толще щитовидной железы или под ее капсулой. В некоторых случаях ПЩЖ опускаются вместе с тимусом в переднее средостение до *conus pulmonalis*, могут оказаться в полости перикарда или, реже, в заднем средостении.

В процессе гистогенеза паратиреоциты подразделяются на светлые и темные клетки. Основную массу ПЩЖ составляют главные паратиреоциты — большие клетки со светлой цитоплазмой, которые вырабатывают паратиреоидный гормон. Второй тип клеток — более крупные ацидофильные паратиреоциты, содержащие в цитоплазме большое количество оксифильных гранул. Преобладающими органеллами в них являются митохондрии. Предполагают, что ацидофильные клетки являются стареющими, дегенеративно измененными формами главных клеток, а темные клетки — переходными между ними формами. Кроме того, в виде единичных включений в паренхиме ПЩЖ встречаются кальцитонинпродуцирующие К-клетки.

Кровоснабжение ПЩЖ осуществляется ветвями верхних и нижних щитовидных артерий, пищеводными и трахеальными ветвями, а венозная кровь оттекает по одноименным венам. Нервы ПЩЖ происходят из шейных узлов (пре-

имущественно из среднего) правого и левого симпатических стволов, а также из блуждающих нервов и идут по ходу кровеносных сосудов.

В ПЩЖ вырабатывается паратиреоидный гормон (ПТГ), который играет определяющую роль в регуляции кальциевого обмена в организме человека. Паратиреоидный гормон представляет собой полипептид из 84 аминокислотных остатков, который образуется путем последовательного отщепления от основной молекулы — предшественника гормона сначала 25, а затем еще 6 аминокислот.

Основным регулятором секреции ПТГ является концентрация кальция во внеклеточной жидкости. Хотя механизмы этой регуляции во многом остаются неясными, установлено, что уровень внеклеточного Ca^{2+} определяет долю синтезированного ПТГ, который подвергается в паратиреоцитах обратному распаду до аминокислот. Так, при гипокальциемии распадается около 60 % внутриклеточного пула ПТГ, тогда как повышение уровня Ca^{2+} в сыворотке крови приводит к распаду более 80 % синтезированного гормона.

Другим механизмом регуляции секреции ПТГ является увеличение митотической активности и пролиферации паратиреоцитов при низкой концентрации в крови Ca^{2+} . Дополнительным, не зависящим от кальция механизмом регуляции функции ОЩЖ или ПЩЖ, является циркадианный ритм секреции ПТГ с акрофазой в средней трети ночного сна, а также прямое и опосредованное влияние некоторых гормонов (рис. 2.1). Кроме ПТГ, в контроле кальциевого гомеостаза, активное участие принимают кальцитонин и витамин D.

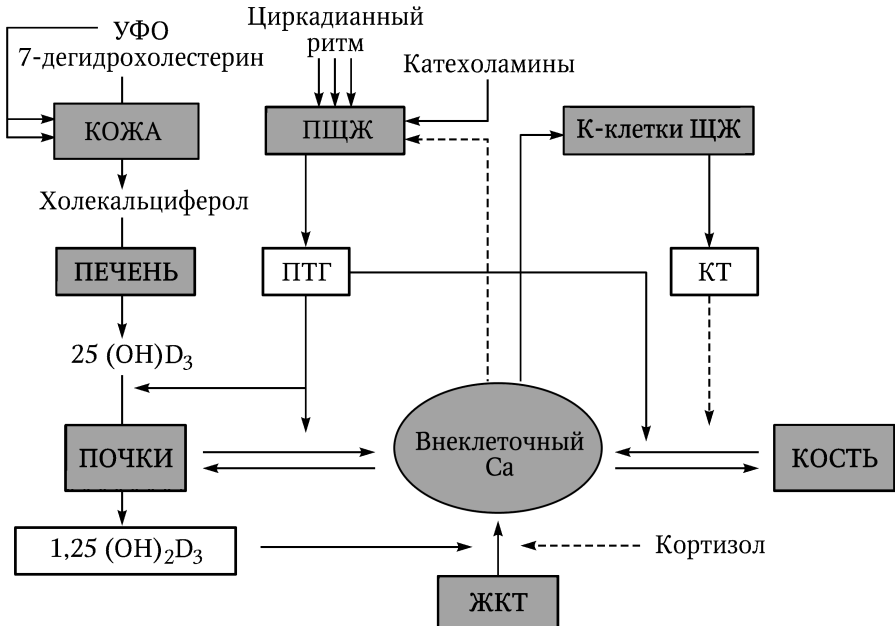


Рис. 2.1. Механизмы гормональной регуляции обмена кальция в организме человека:
 → стимулирующее влияние; - - - - -> ингибирующее влияние; ПЩЖ — паратиреоидные железы;
 ЩЖ — щитовидная железа; Ca — кальций; ПТГ — паратиреоидный гормон; КТ — кальцитонин;
 УФО — ультрафиолетовое облучение; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Органами-мишенями для ПТГ являются почки и костная ткань. ПТГ стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных почечных канальцах, независимо от концентрации кальция в клубочковом фильтрате. Кроме того, ПТГ угнетает реабсорбцию PO_4^- в проксимальных канальцах почек, что вызывает снижение уровня фосфатов в плазме крови и способствует мобилизации кальция из костей. ПТГ также стимулирует процесс гидроксирования $25(\text{OH})\text{D}_3$ в почках с образованием наиболее активного метаболита витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который повышает всасывание Ca^{2+} в кишечнике, а также обладает перmissive эффектом в отношении действия ПТГ на костную ткань.

Под влиянием ПТГ увеличивается количество и активность остеокластов, происходит мобилизация кальция из костного депо, которая сопровождается деминерализацией и потерей органического матрикса кости. При этом в плазме одновременно возрастают уровни кальция и фосфора. Отмечают зависимость эффекта ПТГ на костную ткань от характера воздействия. Так, короткое прерывистое действие ПТГ сопровождается усиленным образованием и увеличением плотности костной ткани, а при длительном непрерывном влиянии ПТГ отмечается отрицательный костный баланс и снижение плотности кости.

Действие ПТГ на клетки органов-мишеней (эпителий почечных канальцев, остеобласты, остеокласты и т. д.) реализуется через активацию системы аденилатциклаза — цАМФ. Механизм клеточного действия ПТГ и возможные причины его недостаточного эффекта представлены на рис. 2.2.

Диагностика патологии ПЩЖ основывается на выявлении у больного клинических и лабораторных признаков гипер- или гипосекреции ПТГ и нарушений фосфорно-кальциевого обмена с последующим проведением (в случае подозрения на гиперфункцию ПЩЖ) инструментальных визуализирующих исследований, направленных на выявление измененных ПЩЖ.

При осмотре больных с различными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена могут выявляться нарушения роста, деформации скелета, изменения

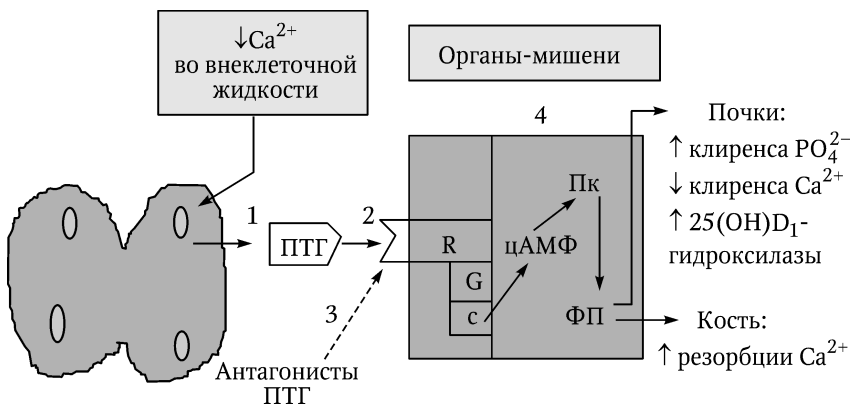


Рис. 2.2. Механизм действия ПТГ и места потенциальных дефектов, приводящих к недостаточности физиологического влияния ПТГ:

1 — недостаточная секреция ПТГ; 2 — секреция биологически неактивного ПТГ; 3 — влияние антагонистов ПТГ; 4 — дефекты клеток-мишеней, включающие рецептор ПТГ (R), гуаниннуклеотидсвязывающий белок (G), каталитическую часть аденилатциклазы (с), цАМФ-зависимую протеинкиназу (Пк), фосфорилированные протеины (ФП)

цвета кожных покровов («землистый» цвет при гиперПТ), трофические нарушения со стороны волос и ногтей, кальцинаты в подкожной клетчатке, нарушения походки. При костной форме гиперПТ возможны множественные переломы костей. При перкуссии участков костной ткани с наличием кист у таких пациентов в некоторых случаях определяется специфический «арбузный» звук. С помощью пальпации увеличенные паращитовидные железы удается выявить лишь в отдельных случаях. Классическими признаками гипокальциемии вследствие гипоПТ являются различной степени выраженности тонические судороги. В случаях латентного гипоПТ «судорожную готовность» скелетной и мимической мускулатуры выявляют с помощью провокационных проб.

Лабораторные методы. Для оценки функционального состояния ПЩЖ в клинике используются: определение содержания в крови кальция и фосфора, изучение экскреции кальция и фосфатов с мочой, определение канальцевой реабсорбции фосфатов, исследование в крови уровня ПТГ и других метаболически активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В норме содержание общего кальция в сыворотке крови составляет 2–2,8 ммоль/л. Максимальный уровень кальция в крови отмечается в 20.00 ч, а наименьшие величины этого показателя определяются с 02.00 до 04.00 ч. При снижении уровня кальция до 1,5 ммоль/л и менее может развиваться тетания. Следует отметить, что при метаболическом или респираторном алкалозе приступ тетании может возникнуть при нормальном содержании общего кальция, но низкой концентрации ионизированного кальция в крови.

При оценке содержания общего кальция в крови у больных с диспротеинемией необходимо учитывать содержание в крови альбумина. При уровне альбумина менее 40 г/л к выявленному уровню кальция в сыворотке крови рекомендуется прибавлять 0,1 ммоль/л на каждые недостающие 6 г/л альбумина. Когда же уровень последнего превышает 40 г/л, на каждые избыточные 6 г/л этого белка следует, напротив, отнимать 0,1 ммоль/л от установленного уровня кальциемии.

Ряд заболеваний и патологических состояний приводит к гиперкальциемии, которая выявляется примерно у 0,60 % лиц, госпитализированных в терапевтические стационары. Различают транзиторную и постоянную гиперкальциемию. Причинами транзиторного повышения содержания кальция могут быть инфаркт миокарда или операции на сердце, гиперосмолярная диабетическая кома, преэклампсия беременных, терапия препаратами кальция и витамина D, тиазидовыми диуретиками, снижающими экскрецию кальция, и литием.

Причиной постоянной гиперкальциемии чаще всего являются злокачественные новообразования (45 % всех случаев). Реже постоянная гиперкальциемия бывает обусловлена первичным гиперпаратиреозом (17 %), заболеваниями почек, тиреотоксикозом, рабдомиолизом. К редким причинам повышения уровня кальция в крови относятся: семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — генетически обусловленное заболевание, протекающее, как правило, доброкачественно; гипервитаминоз D, а также туберкулез, саркоидоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, лепра. Необходимо учитывать возможность ложной гиперкальциемии вследствие венозного стаза при взятии крови и длительном ее хранении. Лабораторные показатели, используемые для дифференциальной диагностики гиперкальциемий, представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

**Некоторые биохимические показатели у больных
с различными формами гиперкальциемий**

Нозологические формы	Сыворотка крови						Моча		
	Ca	P	ЩФ	ОБ	Mg	Cl	Ca	P	ОН-Pr
Первичный гиперПТТ	↑	Н↓	Н↑	Н	Н↓	↑	↑Н	↑	↑Н
Саркоидоз	↑Н	↓Н	Н	↑	Н↓	Н↓	Н↑	—	Н
Гипервитаминоз D	↑	Н↓↑	Н↑	Н	↑	Н↑	↑	↑	Н↓
Миеломная болезнь	↑Н	↑Н	Н↑	↑	Н	Н↓	↑	↓Н	Н
Болезнь Педжета	Н↑	Н↑	↑	Н	Н	Н	Н↑	Н	↑
Злокачественные новообразования	↑	↓	Н↑	Н	Н	↑	Н↑	Н↓	↑
Метастазы в кости	↑Н	↑Н	↑Н	Н	Н	Н↓	↑Н	↑Н	↑
Молочно-щелочной синдром	↑	Н↑	Н	Н	Н	↓	Н	Н	Н
Тиреотоксикоз	↑Н	Н↓	Н↑	Н	Н	Н↓	↑	↑	↑

Обозначения: Ca — кальций; P — неорганический фосфор; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий белок; Mg — магний; Cl — хлор; ОН-Pr — оксипролин; ↑ — повышение; ↓ — снижение; н — норма; «—» — нет данных.

Концентрация кальция в крови снижается при гипопаратиреозе, гиповитаминозе D, энтерогенной тетании вследствие хронического энтероколита, панкреатита или спру, при различных типах псевдогипопаратиреоза — группе врожденных заболеваний, обусловленных уменьшением чувствительности тканей к ПТГ, гипермагниемии, интоксикации алюминием, лечении радиоактивным йодом, гемохроматозе.

У больных с различными формами вторичного гиперПТТ содержание кальция в сыворотке крови находится в пределах нормы или несколько снижено. Важно отметить, что развитие гиперкальциемии у больных с длительно существовавшим вторичным гиперПТТ является признаком развития третичного гиперПТТ.

Лабораторные показатели, используемые для дифференциальной диагностики гипокальциемий представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2

**Некоторые биохимические показатели у больных
с различными формами гипокальциемий**

Нозологические формы	Сыворотка крови						Моча		
	Ca	P	ЩФ	ОБ	Mg	Cl	Ca	P	ОН-Pr
ГипоПТТ	↓	↑	Н	Н	Н↓	Н↓	↓	↓	↓Н
Псевдогипопаратиреоз	↓	↑	Н	Н	—	—	↓	↓	↓
Остеомаляция	↓	↑	↑	Н	↑Н↓	Н↑	↓	↓	↓Н↑
Витамин D-дефицитный рахит	↓Н	↓	↑↑	Н	↑Н↓	Н	↓Н	↑	↓Н↑
Синдром Фанкони—Дебретона	Н↓	↓	↑	Н	—	—	↓	↑	—
Гиповитаминоз D	Н↓	↓	↑	Н↓	—	—	↓	↑	—
ХПН	↓Н	↑	↑	Н↓	—	—	↓	↑Н	—
Почечный тубулярный ацидоз	Н↓	↓	↑	Н	—	—	↑	↑	—

Обозначения те же, что и в табл. 2.1.

Нормальная концентрация ионизированного кальция сыворотки крови (Ca_i) составляет 1–1,5 ммоль/л (величины могут несколько варьировать в зависимости от используемых электродов). Взятие крови для определения Ca_i осуществляется в анаэробных условиях. Под слой вазелинового масла пробирку помещают на лед и немедленно доставляют в лабораторию.

Оценка уровня Ca_i является более чувствительной и специфичной по сравнению с определением общего кальция, особенно при заболеваниях, протекающих с изменением структуры (миеломная болезнь), концентрации и соотношения (хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, мальабсорбция и т. д.) белков крови, а также при нарушении кислотно-щелочного состояния. Уровень Ca_i в крови можно определить расчетным методом с помощью формулы:

$$Ca_i = \frac{(6 \times Ca) - (0,3 \times B)}{B + 6},$$

где Ca_i — ионизированный кальций (ммоль/л); Ca — кальций общий (ммоль/л); B — содержание в крови общего белка (г %).

Вместе с тем расчетный метод определения Ca_i может использоваться лишь при отсутствии значительных нарушений белкового состава крови.

Экскреция кальция с мочой в норме составляет 100–300 мг/сут (2,5–7,5 ммоль/л) и во многом зависит от содержания кальция в пище. Гиперкальциурия (повышение содержания кальция в суточной моче более 300 мг для мужчин и более 250 мг — для женщин) наблюдается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе (примерно у 2/3 пациентов), а также при ряде других заболеваний (см. табл. 2.1 и 2.2).

Одним из частых клинических проявлений скрытого гиперПТ является образование камней в мочевыводящих путях, поэтому у всех больных, страдающих рецидивирующим нефролитиазом, необходимо исследовать функциональное состояние паращитовидных желез.

У части обследуемых пациентов повышение экскреции кальция с мочой может наблюдаться на фоне нормокальциемии или преходящей гиперкальциемии. В таких случаях для выявления латентных форм первичного гиперПТ проводится проба с тиазидовыми диуретиками.

Прямое определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) сыворотки крови является весьма информативным методом оценки функции паращитовидных желез. Взятие крови проводится в охлажденную пробирку (штатив с пробирками ставят в водно-ледяную баню), центрифугировать кровь необходимо в рефрижераторной центрифуге. Нормальные показатели уровня ПТГ в крови значительно варьируют при использовании наборов реактивов различных фирм-изготовителей, поэтому для каждого анализа норма оговаривается особо.

Содержание ПТГ повышено в сыворотке крови больных первичным, вторичным и третичным гиперПТ (табл. 2.3), псевдогипопаратиреозом I типа, гиповитаминозом D, энтерогенной тетанией и тетанией беременных, приеме кортикостероидов, противосудорожных препаратов, рифампицина, изониазида, фосфатов, лития.

Определенную диагностическую информацию имеет степень повышения секреции ПТГ у лиц с подозрением на гиперПТ. Так, у больных первичным гиперПТ уровень ПТГ обычно умеренно повышен (в 2–4 раза) или находится

Таблица 2.3

Содержание ПТГ и кальция при различных формах гиперПТ

Тип гиперПТ	ПТГ сыворотки крови	Кальций сыворотки крови
Первичный	Н ↑	↑
Вторичный	↑↑	↓ Н
Третичный	↑↑↑	↑

на верхней границе нормы, у пациентов с вторичным гиперПТ секреция ПТГ возрастает в среднем в 4–10 раз, а у лиц с третичным гиперПТ – в 10 раз и выше.

Секреция ПТГ снижена при гипопаратиреозе, тиреотоксикозе, саркоидозе, гипомagneмией, приеме пропранолола, циметидина.

Нормальное содержание неорганического фосфора в сыворотке крови колеблется от 1 до 2 ммоль/л. Уровень фосфора снижается при первичном гиперпаратиреозе, гиповитаминозе D, энтерогенной тетании, тетании беременных, а также у больных гипопитарным нанизмом, при синдроме мальабсорбции и тяжелых нарушениях питания, дыхательном алкалозе, подагре, выраженной гиперкальциемии различного генеза.

Концентрация фосфора повышается у больных гипопаратиреозом, псевдогипопаратиреозом, вторичным гиперпаратиреозом, а также при метастатическом поражении костей, саркоидозе, интоксикации витамином D, почечной недостаточности, акромегалии, портальном циррозе печени, метаболическом и дыхательном ацидозе.

Изучение содержания фосфатов в суточной моче является менее чувствительным и специфичным тестом для оценки функции ПЩЖ, так как во многом зависит от диеты, функции почек и некоторых других факторов. Более информативным является исследование канальцевой реабсорбции фосфатов и оценка экскреции фосфатов при проведении функциональной пробы с ПТГ.

Канальцевая реабсорбция фосфатов исследуется следующим образом. У обследуемого, который в течение 5 дней находился на диете с нормальным содержанием кальция и фосфора, с 8.00 до 12.00 ч собирают мочу, а в 10.00 ч берут кровь из вены. В моче и сыворотке крови определяют содержание креатинина и фосфора. Затем рассчитывают канальцевую реабсорбцию фосфатов (KP_{ϕ}) по формуле:

$$KP_{\phi} (\%) = \frac{P_{\text{м}} \times KP_{\text{сыв}}}{P_{\text{сыв}} \times KP_{\text{м}}} 100,$$

где $P_{\text{м}}$, $P_{\text{сыв}}$ – содержание фосфора в моче и сыворотке, ммоль/л; $KP_{\text{м}}$, $KP_{\text{сыв}}$ – креатинин мочи и сыворотки, ммоль/л.

Величина канальцевой реабсорбции у здоровых людей составляет 82–95 %, при гипо- и псевдогипопаратиреозе показатель превышает 95 % (при получении сходных результатов в повторном исследовании), тогда как у большинства больных гиперПТ его значение снижается до 26–78 %. Данное исследование не следует проводить у больных с нарушением функции почек из-за возможного существенного искажения результатов.

Содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в суточной моче определяется радиоиммунологическим методом. В норме экскреция цАМФ

не превышает 10 мкмоль/сут (3,3 мг/сут). Так как 50–60 % цАМФ в моче фильтруется из плазмы крови, а остальное количество образуется непосредственно в почках под прямым контролем ПТГ, экскреция цАМФ с мочой является весьма чувствительным лабораторным показателем, позволяющим оценить действие ПТГ на почки. Диагностическая значимость этого показателя существенно возрастает при определении отношения экскреции цАМФ к величине клубочковой фильтрации по формуле:

$$\text{цАМФ/КФ (мкмоль/л)} = \text{цАМФ}_m \times \text{КР}_n / \text{КР}_m,$$

где цАМФ_m — содержание цАМФ в моче, мкмоль/л; КР_n — креатинин плазмы, ммоль/л, КР_m — креатинин мочи, ммоль/л.

Еще более специфичным показателем является вычисление нефрогенной фракции цАМФ (цАМФ_n), которое производится по формуле:

$$\text{цАМФ}_n \text{ (мкмоль/л)} = \text{цАМФ/КФ} - \text{цАМФ}_m,$$

где цАМФ_n — нефрогенная фракция цАМФ, мкмоль/л; цАМФ_m — содержание цАМФ в плазме крови, мкмоль/л.

Нормальные величины $\text{цАМФ/КФ} - 1,83-4,55$ мкмоль/л; $\text{цАМФ}_n - 0,29-2,81$ мкмоль/л.

Так как развитие гипопаратиреоза может быть обусловлено не только снижением секреции, но и выработкой биологически неактивного ПТГ, влиянием антагонистов ПТГ, а также периферической резистентностью клеток-мишеней к действию этого гормона, определение экскреции цАМФ и фосфатов с мочой на фоне введения ПТГ является основным лабораторным методом, позволяющим дифференцировать различные типы функциональной недостаточности паращитовидных желез, связанной с резистентностью органов-мишеней к ПТГ.

Проба с паратиреоидным гормоном основана на том, что у лиц с сохраненной чувствительностью к ПТГ в ответ на введение паратиреоидного гормона наблюдается повышение экскреции цАМФ и фосфатов с суточной мочой. Обследуемому, который собрал первую (контрольную) порцию мочи с 07.00 до 10.00 ч, внутривенно капельно (за 15–20 мин) вводится 200 ЕД паратгормона (терипаратид), разведенного в 60 мл физиологического раствора. В последующие 3 ч обследуемый собирает вторую порцию мочи. В пробах мочи определяется уровень цАМФ и фосфатов.

У здоровых людей введение ПТГ приводит к 10–30-кратному увеличению экскреции цАМФ и более чем 2-кратному увеличению экскреции фосфатов. У лиц с псевдогипопаратиреозом Ia типа реакция на стимуляцию ПТГ отсутствует, у больных с псевдогипопаратиреозом Ib и Ic типов концентрация цАМФ и фосфатов в моче не изменяется или увеличивается незначительно. У больных с псевдогипопаратиреозом II типа и псевдопсевдогипопаратиреозом происходит увеличение экскреции цАМФ при отсутствии изменений экскреции фосфатов (табл. 2.4).

Результаты теста являются достоверными при нормальных значениях уровня креатинина и азота мочевины в крови у обследуемых. Среди побочных эффектов при проведении теста могут наблюдаться гипертензивные реакции, тошнота и рвота.

Инструментальные методы. При заболеваниях ПЩЖ используются инструментальные визуализирующие исследования, направленные на выявление патологии костной ткани, а также с целью топической диагностики гиперПТ. При

Таблица 2.4

Диагностика различных форм резистентности к ПТГ

Заболевание	Ca ²⁺ в крови	PO ₄ ²⁻ в крови	ПТГ (1-84) в крови	Реакция на введение ПТГ	
				Экскреция цАМФ	Экскреция фосфатов
ПГП Ia типа	↓	↑	↑	↓	↓
ПГП Ib типа	↓	↑	↑	↓	↓
ПГП Ic типа	↓	↑	↑	↓	↓
ПГП II типа	↓	↑	Н	Н	↓
ППГП	Н	Н	Н	Н	↓

Обозначения: ПГП — псевдогипопаратиреоз; ППГП — псевдопсевдогипопаратиреоз; ↑ — повышение; ↓ — понижение; Н — нормальный уровень или реакция.

обычной рентгенографии костей скелета у больных гиперПТ нередко выявляются поднадкостничный остеолит, остеопороз и формирование кист (диафизы длинных трубчатых костей, кости кистей, позвонки). Рентгенография является надежным методом выявления и оценки степени выраженности остеопороза. При исследовании длинных трубчатых костей у больных гиперПТ определяют истончение кортикального слоя кости и изменение соотношения между диаметром кости и толщиной ее кортикальной части (костный индекс). Изменения в позвонках характеризуются нарушением трабекулярного рисунка в виде исчезновения поперечных трабекул, гипертрофии вертикальных трабекул с появлением грубой вертикальной исчерченности, истончением замыкательных пластинок суставных впадин.

При выраженном остеопорозе могут развиваться компрессионные переломы тел позвонков, которые проявляются снижением высоты тела позвонка, появлением двояковыгнутой или клиновидной деформации с формированием «рыбьих» позвонков. Недостатком традиционной рентгенографии является низкая чувствительность метода, позволяющая выявить остеопороз лишь при значительной (более 20 %) потере костной массы. По этой же причине данный метод не пригоден для динамической оценки костной плотности в процессе лечения или наблюдения за больным.

Остеоденситометрия является более чувствительным методом диагностики остеопении, так как позволяет выявить потерю костной массы, составляющую 2—5 %, и широко применяется для динамического контроля за больным с остеопорозом. В настоящее время для проведения костной денситометрии используются изотопные (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухфотонная абсорбциометрия, количественная компьютерная томография), ультразвуковые методы.

Монофотонный, моноэнергетический и ультразвуковой типы денситометрии оценивают состояние костной ткани в периферических отделах скелета (кость, стопа) и используются, главным образом, при скрининге и для предварительной диагностики. Наиболее полная оценка костной плотности различных отделов скелета достигается с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и использованием программ автоматического анализа для поясничных позвонков, костей предплечья, проксимальных отделов бедра, а также всего тела.

Выраженность остеопении или остеопороза согласно рекомендациям ВОЗ, проводится по Т-критерию (сравнение полученной при исследовании плотности кости с пиковыми значениями в возрасте 30 лет). Остеопению диагностируют при снижении минеральной плотности кости более чем на величину 1 SD (стандартного отклонения), а остеопороз — при уменьшении данного показателя на величину, превышающую 2,5 SD.

Наиболее сложной частью инструментального обследования лиц с патологией ПЩЖ является поиск субстрата гиперсекреции ПТГ. Необходимость точной предоперационной локализации морфологического субстрата гиперПТ обусловлена тем, что основным методом лечения этого заболевания является хирургический, а точное определение местоположения патологически измененных ПЩЖ определяет сложность, продолжительность и объем оперативного вмешательства, а также необходимость специального технического оснащения.

Пальпация позволяет выявить аденомы ПЩЖ только в 6 % случаев. Интраоперационная диагностика у хирургов, длительно специализирующихся в области патологии ПЩЖ, эффективна в 90—97 % случаев. Однако если опыт оператора не столь велик, то во время операции определяется не более 80—90 % аденом (Eisenberg H. [et al.], 1989).

Топическая диагностика. Для топической диагностики гиперПТ используются различные неинвазивные и инвазивные диагностические методы. К неинвазивным методам относятся: УЗИ с высоким разрешением, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, сцинтиграфия ^{201}Tl — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{123}I методом вычитания, сцинтиграфия $^{99\text{m}}\text{Tc}$ —Сестамиби (метод вычитания или двухфазный); к инвазивным — ангиография и селективная катетеризация вен с взятием проб крови.

Ультразвуковое исследование проводится с использованием высокочастотных датчиков 7,5 и 10 МГц. Первые характеризуются меньшей разрешающей способностью (2—3 мм против 1—2 мм), однако позволяют исследовать более глуболежащие структуры шеи. Нормальные ПЩЖ при УЗИ, как правило, не визуализируются. Поскольку аденома ПЩЖ хорошо васкуляризована, то на эхограммах она обычно наблюдается в виде гипо- или анэхогенного образования овоидной, грушевидной или, что случается весьма редко, сферической формы, расположенной на задней поверхности щитовидной железы медиальнее сонной артерии. Это обычно помогает дифференцировать аденому ПЩЖ от мелких узлов щитовидной железы и лимфоузлов, имеющих чаще всего шаровидную форму. Иногда за парацистовидные аденомы могут быть приняты изображения шейных симпатических ганглиев и сосудов, при этом сосуды достаточно легко идентифицировать с помощью доплероэхографии.

Чувствительность ультразвукового метода диагностики аденом ПЩЖ составляет 83—85 %, а специфичность — 77—98 %. Вместе с тем выявляемость аденом ПЩЖ с помощью УЗИ при их атипичной локализации уменьшается до 50 %. Ультразвуковой метод обладает низкой чувствительностью в диагностике гиперплазий ПЩЖ, не всегда позволяет дифференцировать интра- и экстрагипофизарное расположение ПЩЖ, а также лимфатический узел и аденому ПЩЖ небольшого размера. Выявление при цветной доплерографии основной артерии, кровоснабжающей аденому ПЩЖ, в ряде случаев способствует улучшению топической диагностики первичного гиперПТ.

К преимуществам метода УЗИ относится возможность проведения прицельной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием и/или определением содержания ПТГ в аспирате.

Разрешающая способность современных МРТ варьирует от 1 до 1,5 мм. Метод магнитно-резонансной томографии позволяет достаточно надежно дифференцировать паращитовидные аденомы от мышц, сосудов, лимфоузлов, жировой ткани. Отличить опухоли ПЩЖ от аденом и гиперплазий щитовидной железы возможно только с учетом их локализации, так как в обоих случаях имеется сходная картина в виде мягкотканых образований. МР-томография имеет высокую диагностическую значимость при поиске эктопических опухолей ПЩЖ. Так, данный метод позволяет визуализировать до 79 % новообразований ПЩЖ, в случае их атипичной локализации и лишь 59 % аденом ПЩЖ, расположенных обычно (Rodriquez J. M. [et al.], 1994).

При МР-томографии аденома ПЩЖ на T1 взвешенных изображениях представляет собой узловое образование с интенсивностью сигнала, сходной с сигналом от мышц шеи и паренхимы щитовидной железы. На T2 взвешенных изображениях интенсивность сигнала аденомы ПЩЖ возрастает и становится изоинтенсивной по сравнению с сигналом от жировой ткани. Несмотря на сходство сигнала от аденом ПЩЖ и шейных лимфоузлов их дифференцируют на основании того, что лимфоузлы, как правило, располагаются латерально, а ПЩЖ — напротив, медиально по отношению к сонной артерии. Необходимо учитывать, что у лиц, не имеющих тиреоидных заболеваний, достаточно часто (до 40 % случаев) на T2 взвешенных изображениях в щитовидной железе выявляются участки с повышенной интенсивностью сигнала, что может затруднять интерпретацию результатов исследования. После контрастирования гадолинием на МР-томограммах аденомы ПЩЖ демонстрируют значительное усиление сигнала на T1 взвешенных изображениях, сходное с жировой тканью, поэтому уточнить диагноз помогает использование методики с подавлением сигнала от жировой ткани. Чувствительность метода зависит от размеров аденомы и составляет 74–81 % при одиночной и 60 % — при множественных опухолях, а специфичность метода достигает 95 %.

Лучшие модели современных компьютерных томографов имеют разрешающую способность 0,75 мм, а при контрастировании — 0,5 мм. Для визуализации ПЩЖ, как правило, требуется введение рентгенконтрастных препаратов. Метод имеет меньшую по сравнению со скинтиграфическим методом чувствительность, составляющую не более 60–65 %. Компьютерная томография позволяет выявлять паратиреоидные аденомы, расположенные как на шее, так и в средостении. Основным недостатком использования метода КТ для топической диагностики гиперпаратиреоза является его низкая специфичность, которая не превышает 70 % (McBiles M. [et al.], 1995). Диагностическая ценность исследования возрастает при проведении компьютерной кинотомографии (сверхчастая КТ) с трехмерным моделированием, позволяющей в ряде случаев визуализировать даже нормальные ПЩЖ. Как и УЗИ, метод КТ позволяет провести прицельную пункционную биопсию ПЩЖ.

Современные скинтиграфические методы исследования являются наиболее точными и информативными при визуализации измененных ПЩЖ. В настоящее время для топической диагностики гиперпаратиреоза применяются несколько методик с различными радиофармпрепаратами.

Метод цифровой субтракции (вычитания) при скintiграфии с технецием (^{99m}Tc) – таллием (^{201}Tl) основан на том, что таллий захватывается тканями как щитовидной, так и паращитовидных желез, а технеций – только паренхимой щитовидной железы и слюнными железами. При компьютерной обработке скintiграмм, полученных после введения каждого из радиоизотопов, одно изображение вычитается из другого, в результате чего визуализируются только участки поглощения таллия ПЩЖ. Метод позволяет выявить аденомы размером 7–8 мм (300–400 мг), его чувствительность в среднем составляет 70–75 % и в значительной мере зависит от величины опухоли. Так, при массе аденомы более 1 г диагностируется до 96 % опухолей, а при массе менее 500 мг лишь одна из 13 аденом. Точность диагностики не зависит от локализации опухоли. Для надежной визуализации масса аденомы ПЩЖ должна быть не менее 0,3 г (соответствует опухоли размером около 1 см).

Данный метод позволяет визуализировать не только аденомы, но и гиперплазию ПЩЖ. В 18–27 % случаев отмечаются ложноположительные результаты, которые чаще всего обусловлены сопутствующей патологией щитовидной железы (узлы, кисты, аутоиммунный тиреоидит), метастатическим поражением лимфоузлов шеи, наличием таких сопутствующих заболеваний как лимфома, саркоидоз, лимфогранулематоз. Диагностическую ценность исследования снижает движение больших во время сканирования.

В 1992 г. предложен новый и более эффективный метод скintiграфии ПЩЖ с использованием ^{99m}Tc -Сестамиби (гексакис-2-метоксиизобутилонитрил). Скintiграфия с данным препаратом используется в двух модификациях: методом вычитания (когда одновременно с ^{99m}Tc -Сестамиби используется препарат ^{99m}Tc натрия пертехнетат) или двухфазным методом. Последний основан на том, что Сестамиби после фазы накопления исчезает из ткани щитовидной железы раньше, чем из ПЩЖ (препарат избирательно задерживается в митохондриях, которыми богаты оксифильные клетки ПЩЖ). Поэтому повторное (через 10–15 мин и 2–3 ч после введения препарата) сканирование обследуемой области тела позволяет надежно визуализировать ПЩЖ. Чувствительность метода, по данным разных авторов, варьирует от 45 до 95 %, а специфичность достигает 97 %.

Скintiграфия с ^{99m}Tc -Сестамиби является методом выбора у больных с персистирующим и рецидивирующим гиперПТ и высокой вероятностью наличия множественных и/или эктопически расположенных патологически измененных ПЩЖ. При одновременном использовании скintiграфии с ^{99m}Tc -Сестамиби и МР-томографии у таких пациентов частота положительных результатов достигает 90 %.

Захват ^{99m}Tc -Сестамиби аденомами и карциномами щитовидной железы, а также тканью шейных лимфоузлов может приводить к ложноположительным результатам. Специфичность скintiграфических методов в локализации ПЩЖ существенно снижается при их использовании в эндемичных по зобу областях. Не рекомендуется применять скintiграфию ПЩЖ у лиц со сниженным захватом ^{99m}Tc или ^{123}I щитовидной железой.

К сожалению, несмотря на высокую точность и информативность, использование скintiграфических методов в топической диагностике гиперпаратиреоза пока еще не получило достаточного распространения в отечественных лечебных учреждениях.

Для проведения ангиографии пунктируется плечевая или подключичная, реже бедренная артерия и через катетер контрастируются артерии щитовидной и ПЩЖ. Чувствительность метода составляет 85–95 %. Осложнения данного метода (эмболия мозговых сосудов, поражение плечевого нерва и др.) при достаточном опыте исследователя наблюдаются крайне редко. Ангиографию рекомендуют сочетать с катетеризацией тиреоидного сплетения и вен тимуса со взятием проб крови на ПТГ справа и слева. Ангиографическая находка в сочетании с градиентом концентрации ПТГ значительно увеличивает уверенность в точности диагностики морфологического субстрата гиперПТ. Основным недостатком указанных методов является их инвазивность и сложность, поэтому их применение ограничивается случаями отрицательных результатов при использовании неинвазивных методов визуализации ПЩЖ.

Разновидностью ангиографического метода является внутривенная цифровая ангиография. При проведении исследования через венозный катетер внутривенно болюсно дробно вводится 35–50 мл рентгенконтрастного вещества, которое накапливается в хорошо васкуляризованных аденомах ПЩЖ. После компьютерной обработки изображения разрешающая способность метода составляет около 0,3 мм. К сожалению, получить качественные ангиограммы удастся не всегда, так как движения пациента, глотание, дыхательные акты и мышечная дрожь приводят к возникновению артефактов. При достаточно высоком качестве исследования чувствительность внутривенной цифровой ангиографии может достигать 85 %.

Заболевания паращитовидных желез (ПЩЖ) включают различные формы нарушения секреции ПТГ, которые могут быть обусловлены первичной патологией ПЩЖ (гиперпаратиреоз), а также являться следствием различных форм патологии внутренних органов и скелета, приводящих к изменениям кальциево-фосфорного обмена (вторичный и третичный гиперПТ), или врожденной резистентности периферических тканей к ПТГ (псевдо- и псевдопсевдогипопаратиреоз).

2.2. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз – синдром, характеризующийся развитием гиперкальциемии вследствие повышенной секреции паратгормона ПЩЖ. В соответствии с патогенетическим механизмом гиперпродукции ПТГ выделяют первичный, вторичный и третичный гиперПТ. Самостоятельным заболеванием является только первичный гиперПТ, тогда как вторичный и третичный гиперПТ относятся к синдромам, осложняющим течение других заболеваний, указанных ниже.

Первичный гиперПТ характеризуется автономной гиперсекрецией паратгормона в большинстве случаев вследствие аденомы или гиперплазии ПЩЖ с развитием выраженных нарушений кальциево-фосфорного обмена. Вторичный гиперПТ является результатом компенсаторной гиперплазии и гиперфункции нескольких ПЩЖ вследствие длительно существующей гипокальциемии и гиперфосфатемии вследствие различных заболеваний. Третичный гиперПТ характеризуется формированием аденомы ПЩЖ вследствие длительно существующего вторичного гиперПТ.

2.2.1. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперПТ — заболевание, которое характеризуется автономной гиперпродукцией паратгормона измененными (аденома, гиперплазия, карцинома и т. д.) ПЩЖ со значительным нарушением кальциево-фосфорного обмена и сопровождается преимущественным поражением костной системы, почек, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Первичный гиперПТ занимает третье по частоте место среди эндокринной патологии. Первичным гиперПТ страдает около 0,05–0,1 % взрослого населения, указанная частота удваивается после 55 лет, заболевание в 2–4 раза встречается чаще у женщин, чем у мужчин. Первичный гиперПТ выявляется у 0,3 % женщин в постменопаузе и редко возникает в детском возрасте. Заболеваемость первичным гиперПТ, по данным разных авторов, варьирует от 25 до 89 новых случаев на 100 000 населения в год (Голохвастов Н. Н., 2003).

Классификация. В настоящее время в зависимости от характера морфологических изменений в ОЩЖ и связи заболевания с синдромами МЭН, а также поражениями органов и систем выделяют различные патогенетические типы и клинические формы первичного гиперПТ.

Выделяются патогенетические и клинические формы первичного гиперПТ. К патогенетическим формам относятся солитарная аденома, множественные аденомы, гиперплазия ПЩЖ, карцинома ПЩЖ, а также гиперПТ в рамках синдрома МЭН 1 (синдром Вермера) и МЭН 2 (синдром Сиппла). Клиническими формами гиперПТ признаны костная, остеопоротическая, фиброзно-костный остеит, «педжетоидная», висцеропатическая (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, нервно-психической сферы) и смешанная.

Этиология. Причинами возникновения заболевания в 80 % случаев является аденома одной ПЩЖ (паратиреома), гораздо реже (у 5 % пациентов) выявляются одновременно несколько аденом, у 15 % больных отмечается первичная гиперплазия всех ПЩЖ. Менее чем у 1 % больных причиной первичного гиперПТ является карцинома ПЩЖ.

Первичный гиперПТ может быть спорадическим или семейным с аутосомно-доминантным типом наследования. У 5 % пациентов заболевание развивается в рамках синдрома МЭН 1, 2. С другой стороны, первичный гиперПТ диагностируется у 90 % больных МЭН 1, часто являясь первым клиническим проявлением указанного синдрома, и у 50 % больных МЭН 2А.

Патогенез. При первичном гиперПТ секреция ПТГ измененными ПЩЖ носит автономный характер и не подавляется повышенным уровнем кальция в крови. Избыток ПТГ приводит к потере костной тканью кальция, усилению костной резорбции, увеличению активности остеокластов, с преобладанием процессов рассасывания костной ткани над костеобразованием, гиперкальциемии и гиперкальциурии. Потеря минеральной составляющей костной ткани приводят к диффузному остеопорозу и остеодистрофии. Под влиянием гиперсекреции ПТГ снижается реабсорбция фосфата в почечных канальцах, что сопровождается развитием фосфатурии. Избыточное выведение фосфата с мочой приводит к гипофосфатемии, что стимулирует синтез активных форм витамина D и, как следствие, возрастанию всасывания кальция в кишечнике, что еще более усиливает гиперкальциемию.

Гиперкальциемия оказывает токсическое действие на ЦНС, способствует кальцификации сосудов, мышц, миокарда, клапанного аппарата сердца, почек, стенок крупных артерий. Повышенный уровень кальция в моче вызывает повреждение почечных канальцев и способствует образованию камней в мочевыводящих путях с последующим нарушением функции почек. Под влиянием гиперкальциемии снижается чувствительность рецепторов почечных канальцев к антидиуретическому гормону с развитием полиурии и полидипсии.

Клиника. Основные клинические проявления первичного гиперПТ обусловлены гиперкальциемией. При этом не отмечается отчетливой взаимосвязи между уровнем кальция и выраженностью симптомов заболевания. В классическом варианте, который в настоящее время встречается менее чем у 20 % больных, первичный гиперПТ характеризуется весьма полиморфной клинической симптоматикой, что связано с вовлечением в патологический процесс разнообразных органов и систем (табл. 2.5). Больные предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, похудание, головную боль, снижение настроения, потерю интереса к жизни, жажду и учащенное мочеиспускание, боли в костях, мышечную слабость и миалгии, снижение аппетита, тошноту, рвоту, запоры, боли в верхней половине живота. В случаях выраженного, длительно протекающего гиперПТ у больных могут развиваться патологические переломы.

Таблица 2.5

Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

Органы и системы	Признаки
ЦНС	Утомляемость, слабость, депрессии, психозы, в тяжелых случаях — сопор, кома
Мышцы и суставы	Миопатия, подагра, эрозивный артрит, хондрокальциноз
Кожа и придатки	Нарушение роста ногтей, истончение и выпадение волос
Глаза	Катаракта, отложение кальция в роговице
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия, аритмия, кальциноз клапанов и сосудов
ЖКТ	Язвенная болезнь (с преимущественным поражением 12-перстной кишки), гастроэзофагеальный рефлюкс, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз, запор
Почки	Жажда, полиурия, гипостенурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз
Скелет	Боли в костях, патологические переломы, остеопороз, остеомаляция, остеосклероз, костные кисты, бурные опухоли
Другие проявления	Анемия, лихорадка, похудание

Вместе с тем в последние десятилетия у значительной части пациентов болезнь протекает скрыто, проявляясь отдельными неспецифичными симптомами (утомляемость, диспепсия) и диагностируется случайно при выявлении повышенного уровня кальция в крови.

Ведущие изменения у больных первичным гиперПТ проявляются со стороны почек и костной системы. Патология почек является клинически выраженной

у 40–50 % больных первичным гиперПТ. Массивная кальциурия приводит к развитию основных патологических процессов в почках в виде нефролитиаза или нефрокальциноза (редко в сочетании), а также к снижению канальцевой реабсорбции вследствие уменьшения чувствительности канальцевого эпителия к влиянию АДГ. Другой причиной снижения чувствительности почек к АДГ при гиперкальциемии является дистальный канальцевый ацидоз и сопровождающая это состояние гипокалиемия. Нарушение функции собирательных канальцев почек из-за стойкой гиперкальциемии является причиной развития нефрогенного несахарного диабета, который проявляется значительным увеличением суточного диуреза, полидипсией, полиурией и гипостенурией.

Нефролитиаз встречается у 25 % больных первичным гиперПТ, часто приводит к обструкции мочевыводящих путей, вторичному пиелонефриту (что также негативно сказывается на канальцевой функции), а в тяжелых случаях — гидронефрозу и почечной недостаточности. Мочекаменная болезнь на фоне первичного гиперПТ чаще встречается у больных 20–40 лет, что объясняется более высоким уровнем в организме $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в этом возрасте. У 15 % пациентов обнаруживаются одиночные, у 25–35 % больных — множественные камни, а у 30 % — камни, которые одновременно выявляются в обеих почках. Коралловидный характер камней в почках встречается примерно в 21 % случаев (Голохвастов Н. Н., 2004). Характерно рецидивирующее течение нефролитиаза у больных первичным гиперПТ при отсутствии хирургического лечения. Наиболее часто (70–80 %) почечные камни состоят из оксалата или фосфата кальция или являются оксалатно-фосфатными.

Нефрокальциноз при гиперПТ встречается гораздо реже, однако чаще приводит к прогрессирующей почечной недостаточности. При данном осложнении происходит кальцификация различных слоев стенки собирательных канальцев — эпителиального, базальной мембраны и интерстициального. Нефрокальциноз вызывает снижение концентрационной и фильтрационной функции почек, задержку фосфата, аминоацидурию, глюкозурию, калийурию.

Изменения в костях скелета при первичном гиперПТ выявляются примерно у половины больных и характеризуются, главным образом, развитием остеопороза. Диффузную деминерализацию костной ткани, которая наблюдается при исследовании кистей в 40 %, а при исследовании позвоночника — в 20 % случаев, часто сложно отличить от постменопаузальной и сенильной остеопении и остеопороза. Патогномоничными являются субпериостальная резорбция костной ткани и акроостеолит дистальных фаланг кистей и стоп.

Фиброзно-кистозный остеит, который в прошлом являлся самой частой и специфичной формой поражения костей при этом заболевании, в настоящее время выявляется лишь в 10–15 % случаев, обычно при длительно протекающей, тяжелой форме заболевания на фоне почечной недостаточности. При этом характерно образование кист (эпулидов) и гигантоклеточных опухолей преимущественно в длинных трубчатых костях, ребрах, костях запястья, таза, и, реже, мозговой части черепа. Гистологически фиброзно-кистозный остеит характеризуется уменьшением числа трабекул, скоплением гигантских многоядерных клеток на губчатых участках костной поверхности и замещением костной ткани и костного мозга фиброзной тканью.

В случае выраженного остеопороза и фиброзно-кистозного остеита у больных можно выявить болезненность при движениях в крупных суставах, а также

при пальпации костей — деформацию скелета, связанную с патологическими переломами позвонков и длинных трубчатых костей — расшатывание и выпадение зубов, появление «утиной» походки, изменение пропорций тела, обусловленное уменьшением длины позвоночного столба из-за патологических переломов тел позвонков.

Нарушения со стороны центральной нервной системы варьируют от легких неспецифических нарушений (утомляемость, раздражительность, депрессивные состояния и т. д.) до тяжелых психических расстройств в виде сопора и комы. Поражение периферической нервной системы часто сочетается с мышечными расстройствами и характеризуется слабостью проксимальной мускулатуры, быстрой утомляемостью и атрофией мышц различной выраженности.

Первичный гиперПТ часто сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Характерной является артериальная гипертензия (у 30—50 % больных), генез которой остается недостаточно изученным. Часто развивается гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, а также кальцификация сердечной мышцы, выявляемая более чем у 70 % больных, аортального и митрального клапанов сердца (30—40 %). Считается, что вышеуказанные нарушения существенно повышают риск развития аритмий, что в сочетании с гипертрофией миокарда является одной из причин повышенной смертности в группе больных первичным ГПТ. Установлено, что нарушения со стороны миокарда и клапанного аппарата при первичном гиперПТ являются обратимыми, так как достоверно уменьшаются после радикального хирургического вмешательства.

Признаки поражения пищеварительной системы при первичном гиперПТ наблюдаются у 40—50 % больных. Примерно в 10—15 % случаев можно выявить язву желудка или 12-перстной кишки, развитие которой обусловлено повышением активности агрессивных факторов желудочного сока на фоне длительной гиперкальциемии. Особенности проявлений язвенной болезни при гиперПТ являются более отчетливая клиническая симптоматика с частым болевым синдромом и рецидивирующий характер течения. Следует помнить о том, что язва желудка при первичном гиперПТ может быть проявлением синдрома МЭН 1, 2, а также быть следствием синдрома Золингера-Эллисона.

Панкреатит наблюдается у 7—12 % больных первичным гиперПТ и связан с усилением секреции трипсина, амилазы и липазы вследствие гиперкальциемии, а также с образованием камней в протоках поджелудочной железы и панкреокалькулезом. Клиническими особенностями панкреатита на фоне гиперПТ является его длительное рецидивирующее течение с более выраженным болевым и диспептическим синдромом. Одним из факторов, способствующих возникновению панкреатита, является желчнокаменная болезнь, которая у больных первичным гиперПТ встречается в 2 раза чаще.

У 5 % пациентов первичным гиперПТ развивается хондрокальциноз с симптомами псевдоподагры. В отдельных случаях заболевание может проявляться признаками поражения суставов. Длительная гиперкальциемия при первичном гиперПТ способствует развитию кератитов и конъюнктивитов.

Диагностика. Начальным этапом диагностики первичного гиперПТ является совокупная оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных. С учетом значительного преобладания в настоящее время скрытых и малосимптомных форм первичного гиперПТ решающее значение в диагностике этого заболевания приобретает одновременная оценка кальциевого обмена и секреции

ПТГ, что является достаточным для верификации диагноза в подавляющем большинстве случаев. Последующим и наиболее сложным этапом диагностики гиперПТ является локализация одной или нескольких измененных ПЩЖ с помощью современных методов визуализации, что определяет адекватность последующего хирургического вмешательства.

Исследование крови на содержание кальция должно быть проведено у всех пациентов, имеющих клиническую симптоматику, сходную с первичным гиперПТ, а также у больных с нефролитиазом (особенно рецидивирующим) и кальциевым составом камней. Учитывая, что уровень кальция в крови может варьировать, при нормальной кальциемии исследование рекомендуется повторить.

Следует подчеркнуть, что даже однократно выявленная гиперкальциемия при отсутствии клинических признаков гиперпаратиреоза, а также «высоконормальный» уровень кальция в крови при наличии клинических симптомов (изменения в костной системе, почках и т. д.) требует обязательной оценки содержания в крови ПТГ.

Лабораторная диагностика первичного гиперПТ основывается на выявлении сохраняющейся гиперкальциемии ($> 2,7$ ммоль/л общего кальция и $> 1,3$ ммоль/л — ионизированного кальция), характерной для 90 % больных первичным гиперПТ, или «высоконормального» уровня кальция в крови (2,5–2,6 ммоль/л) на фоне нормального или повышенного уровня ПТГ в крови, так как у здоровых людей повышенный уровень кальция в крови неизменно приводит к супрессии ПТГ (рис. 2.3).

Дополнительными, менее специфичными лабораторными показателями при первичном гиперПТ являются уровни неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, остеокальцина в крови, а также экскреция кальция и фосфора, оксипролина и цАМФ с мочой.

Для больных первичным гиперПТ характерна гипофосфатемия (менее 0,7 ммоль/л), которая выявляется примерно в половине случаев, повышение в 1,5–5 раз активности ЩФ и в 5–20 раз — остеокальцина в крови. Уровень кальция в моче может быть повышенным или нормальным. При гиперкальциемии, не связанной с повышенной секрецией ПТГ, наблюдается повышенная экс-

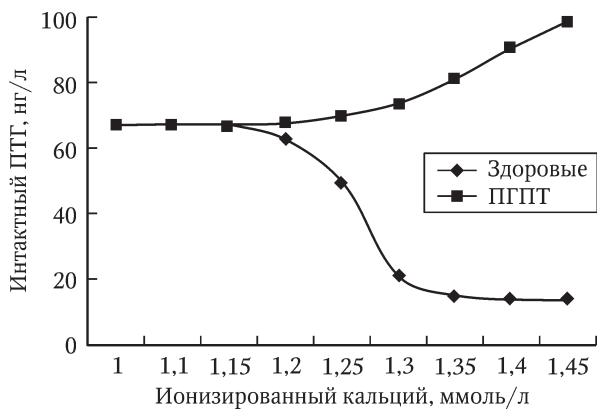


Рис. 2.3. Взаимосвязь между уровнями интактного ПТГ и ионизированного кальция в крови в норме и при первичном гиперпаратиреозе (AAE/AAES Position Statement, 2005, с изменениями):

ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон

креция кальция, поэтому нормальный уровень кальциурии на фоне гиперкальциемии более характерен для первичного гиперПТ, чем изолированное повышение экскреции кальция.

Больные с рецидивирующим гиперПТ или наличием множественной гиперплазии ПЩЖ при отсутствии патологии со стороны почек должны быть подвергнуты генетическому исследованию для исключения мутации генов, свойственной синдрому МЭН I.

Рентгенологическим маркером первичного гиперПТ является остеопороз различной степени выраженности. Типичными рентгенологическими признаками являются истончение кортикального слоя костей, появление деформаций, вздутий и выпячиваний. Часто выявляются признаки субпериостальной резорбции, наиболее выраженные в костях кистей. Выделяют три основных типа рентгенологических изменений в костях скелета: остеопоротический, классический (при котором остеопороз сочетается с кистами, деформациями, фиброзно-костозным остеитом) и педжетоидный (компактный слой кости не истончен, неравномерен по толщине, в костях черепа обнаруживается «ватный» рисунок).

При внутривенной урографии выявляются камни в почках и мочевыводящих путях, нефрокальциноз. Нефролитиаз диагностируется и при проведении УЗИ почек. С помощью эхокардиографии можно обнаружить кальцинаты в миокарде и гипертрофию миокарда левого желудочка сердца.

На ЭКГ при гиперкальциемии отмечаются брадикардия, расширение комплекса *QRS*, изменение зубца *T*, который может быть сглаженным, двухфазным или отрицательным, укорочение интервала *QT* (величина которого обратно пропорциональна степени гиперкальциемии, за исключением случаев выраженной гиперкальциемии, когда, напротив, наблюдается удлинение зубца *T*), появления отчетливого зубца *U*. Гиперкальциемия может приводить к нарушению атрио-вентрикулярной проводимости и фибрилляции предсердий.

После установления факта гиперпаратиреоза осуществляется поиск источника гиперсекреции ПТГ. Трудности топической диагностики гиперПТ обусловлены малыми размерами аденоматозно изменённых или гиперплазированных ПЩЖ, анатомической вариабельностью локализации ПЩЖ (около 20 % паращитовидных желез имеют эктопическое расположение, из них 13 % находятся в средостении), сложностью дифференцирования одиночной аденомы и множественных аденом, а также выявления гиперплазии нескольких ПЩЖ. Сложным является также распознавание аденокарцином, их метастазов и участков инфильтративного роста во время операции.

С целью визуализации ПЩЖ используются различные неинвазивные и инвазивные методы, основными из которых являются: УЗИ, сцинтиграфия с использованием ^{99m}Tc - ^{201}Tl или ^{99m}Tc -Сестамиби, МРТ, ангиографическое исследование.

Ультразвуковое исследование ПЩЖ является доступным и высокоинформативным методом визуализации у больных гиперПТ, если ПЩЖ прилегают к щитовидной железе или расположены внутри нее; МРТ наиболее полезна при поиске эктопически расположенных ПЩЖ, особенно в средостении; сцинтиграфия с использованием ^{99m}Tc - ^{201}Tl или ^{99m}Tc -Сестамиби позволяет получать наилучшие результаты при множественных аденомах ПЩЖ, имеющих обычное или атипичное расположение, а основным показанием к применению селективной венозной катетеризации с забором проб крови для определения уровня ПТГ явля-

ется отрицательный или сомнительный результат использования неинвазивных методов локализации ПЩЖ.

Выбор метода визуализации ПЩЖ зависит от опыта хирурга и медицинского коллектива в целом, технической оснащенности лечебного учреждения, особенностей течения заболевания и состояния больного (рецидивирующий или впервые выявленный гиперПТ, наличие сопутствующей соматической патологии и т. д.). Большинство авторов рекомендуют начинать обследование больных гиперПТ с УЗИ и скинтиграфии ^{99m}Tc -Сестамиби (^{99m}Tc — ^{201}Tl) методом вычитания с последующим проведением (при необходимости) МРТ (Weber A. L., 2000; Mariani G. [et al.], 2003). Компьютерную томографию рекомендуется использовать лишь при невозможности применения МРТ. Диагноз считается верифицированным при совпадении положительных результатов двух различных исследований.

Если неинвазивные методы оказались малоинформативными, последовательно применяются прицельная биопсия подозрительного образования под контролем УЗИ или КТ, ангиография и селективная катетеризация вен со взятием проб крови для определения уровня ПТГ.

В случаях, когда не удается визуализировать гиперплазированные ПЩЖ до операции, хирург использует различные интраоперационные методы диагностики. Следует отметить, что, несмотря на все усилия хирургов, у 5 % больных операции по поводу гиперПТ выполняются не радикально (McBiles M. [et al.], 1995).

При классическом варианте с развернутой клинической картиной заболевания диагноз первичного гиперПТ обычно не вызывает существенных затруднений. В ряде случаев приходится проводить дифференциальный диагноз с метаболическими остеопатиями и болезнью Педжета. При латентном течении болезни со стертой клинической симптоматикой первичный гиперПТ необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний и патологических состояний, протекающих с синдромом гиперкальциемии и изменениями в костной ткани (табл. 2.6).

Семейная доброкачественная гиперкальциурия является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором вследствие инактивирующих мутаций гена рецепторов ПТГ ионы кальция связываются с ними хуже, чем в норме, что приводит к гиперсекреции ПТГ и усилению реабсорбции кальция в почечных канальцах в сочетании с гиперкальциемией. Характерными особенностями, отличающими это заболевание от первичного гиперПТ, являются: наличие гиперкальциемии у близких родственников, раннее (до 10-летнего возраста) выявление гиперкальциемии, сниженная экскреция кальция с мочой и нормальный или слегка повышенный уровень ПТГ в крови, отсутствие изменений в ПЩЖ.

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с паранеопластической гиперкальциемией (ПГК), которая возникает в 10–15 % случаев злокачественных новообразований и может быть гуморальной, вследствие секреции опухолью ПТГ (редко), ПТГ-подобных пептидов (чаще) и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или остеолитической, когда опухоли костной ткани, костного мозга или метастазы в костях выделяют факторы (интерлейкины -1α и -1β , фактор некроза опухолей, трансформирующие факторы роста α и β), активирующие остеокласты и усиливающие резорбцию кости. Гуморальная ПГК чаще всего встречается при плоскоклеточном раке легкого, почек и мочевого пузыря; остеолитическая ПГК — при метастазах рака молочной железы, миеломной болезни, лимфомах, лейкозах.

Таблица 2.6

Причины гиперкальциемии

Механизм	Заболевания и патологические состояния
Усиленное вымывание кальция из костей	Первичный гиперпаратиреоз Злокачественные опухоли, секретирующие ПТГ-подобные пептиды или цитокины Метастазы в кости Длительная иммобилизация Тиреотоксикоз Гипервитаминоз А Болезнь Педжета Метафизарная хондродисплазия
Усиленное всасывание кальция в кишечнике	Гипервитаминоз D Гранулематозы Злокачественные опухоли, секретирующие 1,25 (ОН) ₂ D ₃
Пониженная экскреция кальция почками	Семейная доброкачественная гиперкальциурия Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных Синдром Бернетта (молочно-щелочной) Острая почечная недостаточность
Пониженное поглощение кальция костной тканью Псевдогиперкальциемия	Интоксикация алюминием
Другие причины	Макроглобулинемия Миеломная болезнь Гиперальбуминемия Надпочечниковая недостаточность Феохромоцитомы Парентеральное питание Лечение тиазидными диуретиками Лечение препаратами лития Лечение эстрогенами, антиэстрогенами

Основным дифференциальным признаком при ПГК является сниженный или неопределяемый уровень интактного ПТГ (1-84) в крови на фоне гиперкальциемии. В последние годы появилась возможность определять в крови ПТГ-подобные пептиды, уровень которых значительно повышен при гуморальной ПГК и соответствует норме при первичном гиперПТ.

Основной особенностью гиперкальциемии при гранулематозах (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кандидоз и др.), которая развивается вследствие эктопического синтеза макрофагами, входящими в состав гранулем, 1,25(ОН)₂D₃, является нормальный уровень ПТГ в крови, содержание которого повышено при первичном гиперПТ. При невозможности определить ПТГ в крови проводится проба с глюкокортикоидами, методика и оценка которой изложены выше.

Лечение. Разнообразие особенностей патогенеза и течения первичного гиперПТ, а также местоположения измененных ПЩЖ является причиной существования различных подходов к лечению данного заболевания. На современном этапе в лечении больных первичным гиперПТ используются методы хирургического лечения, которые могут быть традиционными или малоинвазивными, а также консервативная терапия. В отдельных случаях может быть использована чрескожная этаноловая деструкция паратиреомы под контролем УЗИ.

Основным патогенетически обоснованным и наиболее эффективным методом лечения первичного гиперПТ является хирургическое вмешательство.

Хирургический метод лечения применяется у больных с клинически выраженными формами данного заболевания, для которых характерно прогрессирующее течение с развитием таких опасных для жизни осложнений, как патологические переломы костей, почечная недостаточность, гиперкальциемический криз и др. Эффективность оперативного лечения больных первичным гиперПТ при наличии необходимого опыта у хирурга составляет около 95 %.

В отношении тактики ведения больных с бессимптомными формами первичного гиперПТ, роль которых в развитии системного остеопороза, кардиальных, психических и неврологических симптомов четко не определена, рабочей группой по изучению первичного гиперПТ в 2002 г. были приняты следующие показания к оперативному лечению таких пациентов: возраст менее 50 лет; невозможность динамического врачебного наблюдения за больным; уровень общего кальция в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг %); суточная экскреция кальция превышает 10 ммоль/сут (400 мг/сут) и более; скорость клубочковой фильтрации (оцененная по экскреции креатинина) снижена на 30 % и более; наличие таких осложнений, как остеопороз (Т-критерий менее $-2,5$ SD), нефрокальциноз или выраженные психоневрологические нарушения.

Техника традиционной паратиреоидэктомии была разработана в 1925 г. и с этого времени существенно не изменилась. Объем операции определяется характером изменений в ОЩЖ, выявленных при топической диагностике, а также в процессе двусторонней ревизии. При солитарной паратиреоме производится ее удаление с сохранением остальных морфологически неизмененных ПЩЖ. В случае изменений более чем в двух ПЩЖ, удаляются $3\frac{1}{2}$ ПЩЖ с оставлением примерно 50–60 мг железистой ткани. При гиперплазии всех ПЩЖ, семейных случаях первичного гиперПТ, особенно при выявлении признаков синдромов МЭН, больным показано удаление всех четырех ПЩЖ с последующей ауто-трансплантацией железистой ткани в мышцы предплечья.

В последние годы для оценки радикальности хирургического вмешательства при первичном гиперПТ рекомендуется использовать экспресс-исследование интактного ПТГ (1–84) в крови в ходе оперативного вмешательства. В случае радикально выполненной операции через 15 мин после удаления солитарной аденомы отмечается снижение уровня ПТГ на 80 % и более. Недостаточное снижение уровня ПТГ в крови у больных с первичным гиперПТ свидетельствует о необходимости более тщательной ревизии ПЩЖ и расширения объема операции.

После радикально выполненной паратиреоидэктомии всех ПЩЖ в течение первых двух суток в большинстве случаев развивается бессимптомная или клинически выраженная гипокальциемия. У части больных, особенно с тяжелой гиперкальциемией, при таком объеме операции развивается «синдром голодных костей», который проявляется выраженной преходящей гипокальциемией, связанной с быстрым захватом кальция остеобластами, что приводит к тетании и требует в послеоперационном периоде назначения препаратов кальция. К другим возможным осложнениям радикальной паратиреоидэктомии относятся стойкий гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва.

Появление в клинической практике новых методов визуализации ПЩЖ в последнее десятилетие привело к значительному улучшению дооперационной локализации солитарных паратиреом. В связи с этим в настоящее время имеются многочисленные сообщения о целесообразности выполнения минимальных

инвазивных вмешательств при первичном гиперПТ. Выявленная с помощью скинтиграфии с ^{99m}Tc -Сестамиби солитарная паратиреома при таких операциях удаляется через маленький (около 2,5 см) разрез на передней поверхности тела или с помощью эндовидеоскопической техники. Такой подход позволяет добиться оптимальных результатов в лечении первичного гиперПТ при низком числе осложнений, уменьшении пребывания больного в стационаре и хорошего косметического эффекта. Вместе с тем обязательным условием выполнения таких операций является тщательный отбор больных, отсутствие у пациентов узлового зоба и предшествующих операций на шее.

Об эффективности хирургического вмешательства у больных первичным гиперПТ свидетельствует нормализация уровней кальция и ПТГ (1–84), быстрое исчезновение клинических признаков выраженной гиперкальциемии (тошнота, рвота, жажда, полиурия) в первые 12–48 ч, а также уменьшение мышечной слабости, болей в мышцах, костях и суставах в течение 1–2 нед. после операции с полным исчезновением этих симптомов через 3–6 мес.

Операционная летальность зависит от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии, а также квалификации хирурга, выполнявшего операцию, и варьирует от 0,5 до 4 %. Наиболее частой причиной смерти больных первичным гиперПТ является гиперкальциемический криз и связанные с ним осложнения.

Операции при первичном гиперПТ выполняются нерадикально в 1–5 % случаев, что приводит к персистирующему или возвратному гиперПТ. Персистирующий гиперПТ диагностируется в тех случаях, когда гиперкальциемия сохраняется или возобновляется в течение 6 мес. после операции. К возвратному первичному гиперПТ относят случаи развития гиперкальциемии у больных первичным гиперПТ, перенесших операцию более 6 мес. назад.

В тех случаях, когда больным первичным гиперПТ оперативное лечение не показано (больные с асимптомным первичным гиперПТ, не соответствующие критериям, указанным выше, а также имеющие противопоказания к оперативному вмешательству или отказывающиеся от него), рекомендуется проведение консервативной терапии, которая включает выполнение мероприятий, предупреждающих резкое повышение уровня кальция в крови больных, а также назначения им лекарственных средств, направленных на уменьшение выраженности остеопороза.

Больным с первичным гиперПТ, которым не показана операция, рекомендуется избегать гиподинамии и дегидратации, принимать достаточное количество жидкости. Им запрещено назначать тиазидовые диуретики и сердечные гликозиды. Так как получены данные о том, что низкое потребление кальция с пищей стимулирует секрецию ПТГ, больным рекомендуется достаточный прием препаратов кальция (1–1,2 г/сут) и витамина D (400–600 МЕ/сут).

В настоящее время в арсенале лекарственных средств отсутствуют препараты, способные эффективно снижать секрецию ПТГ у пациентов с первичным гиперПТ. Вместе с тем с целью снижения риска прогрессирующего снижения минеральной плотности кости таким пациентам рекомендуется назначать средства для лечения остеопороза. Женщинам в постменопаузе показана заместительная терапия эстрогенами (0,625–1,25 мг/сут конъюгированных эстрогенов или 30 мкг этинилэстрадиола), которые снижают активность остеокластов и уменьшают резорбцию костной ткани. К другим препаратам, которые могут использоваться больными первичным гиперПТ, относятся кальцитонин (вводится подкожно по 50–100 ЕД ежедневно или через день в течение 3–4 нед.) и бифосфонаты (памидронат, алендронат). Согласно данным многоцентрового контролируемого исследования, назначение ален-

дроната больным первичным гиперПТ способствует увеличению минеральной плотности костной ткани без изменения концентрации ПТГ и кальция в крови (Khan A. A. [et al.], 2004). Алендронат (фосамакс) используется в дозе 10 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды, возможно его использование вместе с эстрогенами.

Перспективным является применение нового класса препаратов — кальций-миметиков. Так, первый зарегистрированный препарат данной группы — цинокальцет (Мимпара) достоверно снижает уровень ПТГ при первичном и вторичном гиперПТ. В настоящее время цинокальцет рекомендован для лечения вторичного гиперПТ у больных хронической почечной недостаточностью в начальной дозе 30 мг внутрь 1 раз в день с последующей титрацией дозы до максимальной дозы 180 мг/сут в зависимости от уровня ПТГ в крови. Цинокальцет также используется для лечения первичного гиперПТ у больных с карциномой паращитовидных желез с титрацией дозы от 30 до 360 мг в 2–4 приема под контролем уровня кальция в крови.

Следует отметить, что стоимость многолетнего консервативного лечения и наблюдения за больными первичным гиперПТ, не подлежащим хирургическому лечению, существенно превосходит таковую у больных, которым была выполнена радикальная паратиреоидэктомия (Heath D. A., Neath E. M., 1991).

В настоящее время отсутствуют какие-либо клинические признаки, по которым можно определить прогноз бессимптомно протекающего первичного гиперПТ. Установлено, что примерно у 25 % таких пациентов при наблюдении в течение 10 лет появляются показания для оперативного лечения (Kearns A. E., Thompson G. B., 2002).

Согласно современным рекомендациям динамическое наблюдение за больными с асимптоматичным первичным гиперПТ должно включать исследование уровня кальция в крови 2 раза в год, креатинина в крови (при подозрении на нарушение клиренса креатинина дополнительно оценивают скорость клубочковой фильтрации) и выполнение денситометрии (позвоночник, бедро, предплечье) 1 раз в год.

Гиперкальциемический криз — острое, представляющее угрозу для жизни, состояние, которое развивается при резком повышении уровня кальция в крови. Ургентной ситуацией является повышение общей фракции кальция в крови до 3,5–4,0 ммоль/л и более.

Наиболее часто (около 5 % больных) гиперкальциемический криз является осложнением нелеченного первичного или третичного гиперпаратиреоза. В более редких случаях данное состояние является следствием интоксикации витамином D, тяжелой миеломной болезни, а также развития острой формы или обострения хронической формы молочно-щелочного синдрома (синдром Бернетта).

Факторами риска развития гиперкальциемического криза у больных первичным гиперПТ являются возраст старше 40 лет, хроническая почечная недостаточность, гипоальбуминемия. Провоцирующими факторами для развития этого осложнения являются свежие патологические переломы костей и иммобилизация конечностей, быстрая дегидратация, ультрафиолетовое облучение, хирургические вмешательства, инфекции, беременность, прием антацидных и ощелачивающих препаратов.

Повышение содержания кальция более 3,5–4 ммоль/л приводит к развитию признаков кальциевой интоксикации. Гиперкальциемия оказывает патологическое воздействие на сократительную способность миокарда, проницаемость клеточных мембран, нервную проводимость, функцию симпатической и парасимпатической нервной системы, функцию почек и др.

Важное значение в патогенезе гиперкальциемического криза имеют гиповолемиа, метаболический ацидоз, гипокалиемиа, гипофосфатемия, гипомагниемиа, которые обусловлены снижением канальцевой реабсорбции бикарбоната, натрия, воды, потери жидкости и электролитов вследствие повышения секреции ПТГ.

Гиперкальциемический криз развивается внезапно в виде появления анорексии, тошноты, неукротимой рвоты, острых болей в животе без четкой локализации, иногда носящих опоясывающий характер (при развитии острого панкреатита), фебрильной лихорадки. Характерны резко выраженная полидипсия и полиурия с обезвоживанием организма. Отмечаются гипотония мышц и резкая мышечная слабость, боли в костях. В первые часы развития криза может выявляться артериальная гипертония.

Кожа сухая, со следами расчесов из-за сильного зуда. Отмечается снижение сухожильных рефлексов. Психические расстройства при гиперкальциемическом кризе проявляются в виде депрессии, спутанности сознания, психоза или психомоторного возбуждения, а в наиболее тяжелых случаях — комы.

Во время криза может развиться острая почечная недостаточность, о чем свидетельствуют олигурия, переходящая в анурию, переход гипокалиемии в гиперкалиемию, резкое повышение уровней мочевины, креатинина. Нарастание почечной недостаточности всегда является неблагоприятным прогностическим признаком.

Когда гиперкальциемиа возрастает до 5,0 ммоль/л, угнетается деятельность ЦНС с торможением функции дыхательного и сосудодвигательного центров и развивается необратимый шок. Гиперкальциемический криз нередко сопровождается желудочно-кишечными кровотечениями. Во многих случаях происходит отложение кальция в паренхиму внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосуды), что приводит к нарушению функции этих органов. Нередко развивается сердечно-сосудистая недостаточность с развитием коллапса и отека легких.

Характерны тромбозомболические осложнения, которые приводят к инфарктам легких, почек, селезенки. В тяжелых случаях развиваются многочисленные тромбозы мелких и крупных артерий с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60 %.

Диагностика гиперкальциемического криза у больного первичным гиперПТ базируется на выявлении характерной клинической картины в сочетании с выраженной (обычно более 4 ммоль/л) гиперкальциемией. Характерны гипокалиемиа (2,6–2,2 ммоль/л), гипофосфатемия, гипомагниемиа, гипоальбуминемия.

Основные направления интенсивной терапии гиперкальциемического криза включают: регидратацию и восстановление ОЦК, устранение гиперкальциемии, восстановление электролитных нарушений, ликвидацию действия провоцирующих факторов (отмена лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию — витаминов D и A, эстрогенов, тиазидных диуретиков, всасывающихся антацидов и др.).

С целью регидратации проводятся внутривенные инфузии кристаллоидных растворов, 5 % раствора глюкозы и плазмозаменителей. Следует подчеркнуть, что объем инфузий при гиперкальциемическом кризе диктуется конкретной клинической ситуацией и зависит от величины диуреза, функции почек, уровня ЦВД и показателей артериального давления.

Устранение гиперкальциемии достигается стимуляцией экскреции кальция с мочой, подавлением активности остеокластов и выхода кальция из костного депо, уменьшением связывания кальция в кишечнике, а также связыванием кальция в кровотоке (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Основные методы лечения, используемые для устранения гиперкальциемии при гиперкальциемическом кризе

Направления	Методы, препараты	Схема применения
Увеличение экскреции кальция	Форсированный диурез	0,9 % раствор NaCl и 5 % р-р глюкозы крови (3 : 1—4 : 1) в/в капельно 3—4 л в течение 3 ч; Лазикс в/в по 80—160 мг
Подавление костной резорбции	Кальцитонин	Миакальцик 5—10 ЕД/кг в сутки в 500 мл физ. р-ра, в/в капельно в течение 6 ч 1—2 сут.
	Бифосфонаты	Памидронат (аредиа) 60—90 мг в 250 мл физ. р-ра в/в каждые 24 ч
Связывание кальция в кровотоке	Комплексообразующие препараты	ЭДТА (трилон Б) 50—70 мг/кг м. т. в 400 мл 5 % р-ра глюкозы в/в капельно в течение 4—6 ч 1 раз в день 3—6 дн.
Уменьшение всасывания кальция в кишечнике	Глюкокортикоидные гормоны	Преднизолон 30—90 мг/сут в/в капельно

Форсированный диурез считается одним из наиболее эффективных методов лечения гиперкальциемии. В первые 2—3 ч внутривенно вводят 3 л изотонического раствора хлорида натрия, а затем 100 мг фуросемида каждые 2 ч или 40 мг этакриновой кислоты. Введение петлевых диуретиков возможно только после устранения гиповолемии. В дальнейшем инфузия проводится с меньшей скоростью, которая обычно составляет 300 мл/ч (суточная доза до 8—10 л). Каждые 2 ч прием мочегонных препаратов повторяют под контролем диуреза, величины ЦВД и электролитов в крови. При форсированном диурезе удается увеличить выделение кальция с мочой до 1000 мг в сутки и снизить содержание кальция в сыворотке крови на 0,25—0,5 ммоль/л (1—2 мг/100 мл).

С целью угнетения костной резорбции применяются кальцитонин и бифосфонаты. Кальцитонин непосредственно подавляет активность остеокластов и снижает поступление кальция в кровоток. Назначается по 5—10 ЕД/кг в сутки в 500 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно капельно или подкожно обычно в течение 1—2 дней. Влияние кальцитонина наиболее выражено при гиперкальциемии, связанной с интоксикацией витамином D, а также сочетающейся с тиреотоксикозом или возникшей в результате иммобилизации.

Бифосфонаты (клодронат, памидронат, золендронат), являясь синтетическими аналогами эндогенного пирофосфата, связываются в костной ткани с кристаллами гидропатита и угнетают их диссоциацию, а также ингибируют активность остеокластов. Памидронат (бифосфонат второй генерации) применяется в дозе 60—90 мг (внутривенно в виде 2-часовой инфузии 1 раз в сутки) для лечения как гиперкальциемического криза, так и гиперкальциемии. К недостаткам препаратов этой группы относится их постепенное действие (снижение гиперкальциемии наблюдается обычно через 3—7 дней от начала терапии).

Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, трилон Б) относится к наиболее эффективным средствам медикаментозной терапии гиперкальциемии. Данный препарат в количестве 1 г способен связывать 216 мг кальция, причем как связанный с белками, так и ионизированный кальций. Препарат вводится из расчета 50 мг на 1 кг массы тела в виде внутривенной медленной инфузии в течение 4–6 ч. Инфузия больших доз препарата может вызвать артериальную гипотонию и острую почечную недостаточность. В этой связи рекомендуется применять $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ в общей дозе, не превышающей 2–2,5 г, избегать одновременного назначения данного препарата с бифосфонатами, которые сами по себе могут вызывать нарушения функции почек.

Так как глюкокортикоиды уменьшают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают экскрецию кальция для лечения гиперкальциемического криза применяют преднизолон, который назначается внутривенно капельно по 40–80 мг в день. Наиболее эффективны глюкокортикоиды при лечении гиперкальциемии, развившейся в результате интоксикации витамином D, при саркоидозе, миеломной болезни и лимфопролиферативных заболеваниях.

Важным лечебным мероприятием при гиперкальциемическом кризе является восполнение дефицита калия. Хлорид калия вводится в физиологическом растворе в виде 10–15 % раствора внутривенно капельно в дозе 1–2 г 2–3 раза в сутки под контролем содержания калия в крови. При снижении уровня магния в крови больному дополнительно внутривенно капельно вводится сульфат магния в дозе 2,5–5 г/сут.

При тяжелой почечной недостаточности, сердечной недостаточности, а также угрожающей жизни гиперкальциемии показано проведение гемодиализа или перитонеального диализа. Данные методы позволяют быстро снизить уровень кальция до безопасных значений. Во время диализа необходимо контролировать показатели гемодинамики, так как быстрое снижение уровня кальция в крови может вызвать гипотензивную реакцию.

Профилактика гиперкальциемического криза состоит в своевременной диагностике первичного гиперПТ. Особого внимания заслуживают больные первичным гиперПТ, с содержанием кальция более 3,5 ммоль/л. Такие пациенты должны быть срочно госпитализированы в специализированный стационар. Следует сократить до минимума сроки их обследования, а выполнение операции по поводу первичного гиперПТ считать приоритетной по отношению к любым другим плановым оперативным вмешательствам.

2.2.2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз

Этиология и патогенез. Вторичный гиперПТ развивается как компенсаторная реакция организма на фоне длительно существующей гипокальциемии вследствие повышенной экскреции кальция с мочой и/или нарушением всасывания кальция в кишечнике у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), синдромом мальабсорбции и значительно реже при некоторых других патологических состояниях. В соответствии с этим, основными формами вторичного гиперПТ являются почечная и интестинальная. В последние десятилетия частота вторичного гиперПТ значительно увеличилась в связи с внедрением в широкую клиническую практику методов хронического гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных ХПН.

Основными факторами развития вторичного гиперПТ у больных с ХПН является нарушение образования в почках активной формы витамина D_3 — $1,25(OH)_2D_3$ и задержка фосфата из-за нарушения экскреторной способности почек. Прогрессирующее увеличение плазменной концентрации фосфата появляется у больных ХПН при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл и менее.

Концентрация кальция в крови при гиперфосфатемии снижается несколькими различными механизмами, главными из которых являются отложения кальция и фосфата вне костной ткани, нарушения чувствительности костной ткани к действию ПТГ, снижение продукции $1,25(OH)_2D_3$ сохранившейся почечной тканью. Дефицит активной формы витамина D наряду с уремией приводят к замедленному всасыванию кальция в кишечнике.

Дефицит кальция, развившийся вследствие совокупного воздействия указанных выше факторов, стимулирует секрецию паратгормона ПЩЖ, что приводит к их гиперплазии. Результатом длительной гиперфункции ПЩЖ у больных развивается почечная остеопатия, являющаяся результатом остеомалации и повышенной костной резорбции. Гистологические изменения костной ткани различной выраженности выявляются у подавляющего большинства пациентов с ХПН и уремией.

При синдроме мальабсорбции, который может наблюдаться при болезни Крона, язвенном энтерите, после резекций желудка нарушается всасывание кальция и витамина D, а связанная с этим гипокальциемия также стимулирует продукцию ПТГ и гиперплазию ПЩЖ. При билиарном циррозе печени ограничивается связывание кальция с жирными кислотами в кишечнике из-за нарушений желчевыделения, а также снижается превращение холекальциферола в $25-OH-D_3$.

При третичном гиперПТ происходит постепенное формирование функциональной автономии ПЩЖ (гиперфункция—гиперплазия—аденома) у больных со вторичным гиперПТ с отчетливым нарушением механизмов обратной связи между уровнями в крови кальция и ПТГ. Вместе с тем патогенез этого процесса изучен недостаточно.

Клиника. Ведущими клиническими симптомами у больных с вторичным и третичным гиперПТ являются признаки основного заболевания (ХПН, мальабсорбции и т. д.). К специфическим проявлениям остеодистрофии, остеомалации и кистозно-фиброзного остейта на фоне гиперсекреции ПТГ у таких пациентов появляются боли в костях и суставах, а в тяжелых случаях — спонтанные переломы и деформации скелета. Другим признаком выраженных нарушений кальциево-фосфорного обмена при вторичном гиперПТ является образование внекостных кальцинатов различной локализации (параартикулярно, в роговице и конъюнктиве, во внутренних органах). Кальцификация сердечной мышцы может вызывать развитие сердечной недостаточности, а отложение кальциево-фосфатных комплексов в венечных артериях сердца — ишемию миокарда.

Диагностика. Обычно диагностика вторичного гиперПТ не вызывает трудностей и основывается на выявлении повышенного уровня ПТГ и специфических изменений в костях, которые развиваются у больных с ХПН, а также на фоне тяжелых заболеваний, осложненных синдромом мальабсорбции.

Для вторичного гиперПТ характерны гиперфосфатемия, нормальное или несколько сниженное содержание кальция в крови, повышенная активность ще-

лочной фосфатазы, а также низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Характерными рентгенологическими изменениями при вторичном гиперПТ являются субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти, локтевых и тазобедренных суставов.

При ХПН почечную остео дистрофию дифференцируют от «диализного амилоидоза», обусловленного отложением частиц амилоида в костях и суставах у больных, длительно находящихся на гемодиализе, для которого характерно повышение уровня β_2 -микроглобулина в плазме крови. Необходимо помнить о возможности развития на фоне хронического гемодиализа интоксикации алюминием с развитием острой деменции, тяжелой остеомаляции, множественных незаживающих переломов, особенно ребер и тазовых костей, а также проксимальной миопатии.

Лечение и профилактика. Консервативная терапия вторичного гиперПТ заключается в соблюдении диеты с ограничением фосфата в пище в сочетании с приемом антацидов, содержащих гидроокись алюминия (альмагель, маалокс и др.), адекватном приеме препаратов кальция, особенно способных связывать фосфат (глюконат, лактат, цитрат кальция), а также препаратов витамина D (кальцитриол по 0,25–1 мкг в сутки). Важно подчеркнуть, что мониторировать показатели кальциево-фосфорного обмена необходимо каждому больному, находящемуся на хроническом гемодиализе, и начинать вышеуказанные лечебные мероприятия при увеличении уровня неорганического фосфора в плазме крови более 1,5 ммоль/л.

Необходимость в хирургическом лечении вторичного гиперПТ возникает при безуспешности медикаментозной терапии в следующих случаях:

- клинически выраженная почечная остео дистрофия, рефрактерная к консервативному лечению;
- гиперкальциемия, за исключением случаев алюминиевой интоксикации и передозировки препаратов Ca и витамина D;
- выраженный кожный зуд, непереносимость препаратов кальция при подтверждении вторичного гиперПТ;
- прогрессирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на адекватную коррекцию гиперфосфатемии.

Предпочтительной операцией при вторичном гиперПТ является тотальная паратиреоидэктомия с ауто трансплантацией железистой ткани в предплечье (10–15 фрагментов ткани ПЩЖ), что делает возможной коррекцию возвратного или персистирующего вторичного гиперПТ путем удаления необходимой части ауто трансплантатов. В последние годы для лечения вторичного гиперПТ предложено использовать этаноловую деструкцию наиболее увеличенной ПЩЖ под контролем УЗИ.

2.3. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Определение. Гипо паратиреоз (в МКБ-10 – идиопатический гипо паратиреоз, код E20.0) является симптомокомплексом, вызываемым неадекватной выработкой или дефектом активности паратгормона (ПТГ), что приводит к гипо кальциемии с характерными клиническими проявлениями в виде тетании. Это относительно редкое состояние (встречается примерно у 0,2–0,3 % населения) и почти всегда его причиной бывает повреждение или удаление ПЩЖ при опера-

ции. Именно по той причине, что хирургические вмешательства на щитовидной и паращитовидной железах чаще выполняются у женщин, имеет место значительное превалирование лиц женского пола среди больных гипопаратиреозом.

Классификация. Существует этиопатогенетическая классификация гипопаратиреоза, отражающая многообразие причин, приводящих к постоянному или транзиторному снижению паратиреоидной функции:

1. Врожденное недоразвитие или отсутствие паращитовидных желез.
2. Идиопатический гипопаратиреоз аутоиммунного происхождения:
 - а) изолированное поражение паращитовидных желез;
 - б) в рамках синдрома полигландулярной недостаточности или кандидо-эндокринного синдрома.
3. Послеоперационный гипопаратиреоз:
 - а) удаление паращитовидных желез;
 - б) нарушение кровоснабжения и иннервации паращитовидных желез.
4. Лучевые повреждения паращитовидных желез (лучевая терапия, лечение радиоактивным йодом).
5. Кровоизлияние или инфаркт паращитовидных желез.
6. Инфекционные поражения паращитовидных желез.
7. Поражение паращитовидных желез метастатическим или гранулематозным процессом.

Этиология. С точки зрения практического врача почти во всех случаях снижения уровня ПТГ в крови пациент перенес операцию на щитовидной или паращитовидных железах, при которой все (обычно четыре) ПЩЖ были повреждены или удалены. Послеоперационный гипопаратиреоз встречается в клинической практике наиболее часто. Возможность возникновения подобных осложнений обусловлена тем, что размер нормальной паращитовидной железы зачастую не превышает размера рисового зерна, а диаметр артерии и вены, кровоснабжающих каждую отдельную паращитовидную железу, сопоставим с толщиной человеческого волоса. При недостаточном опыте хирурга случайное удаление или некроз в результате пересечения или перевязки питающих сосудов становятся весьма вероятными, особенно в случаях, когда, согласно статистическим данным, оперирующий хирург выполняет менее 50 вмешательств ежегодно.

Поскольку наиболее распространенным заболеванием ПЩЖ является гиперПТ, а самым эффективным способом его лечения считается операция, гипопаратиреоз становится частым осложнением при хирургическом лечении гиперПТ.

Нарушение функции одной или нескольких ПЩЖ после операции на щитовидной железе приводит к снижению секреции ПТГ и развитию тетании. Несмотря на отработанную технику струмэктомии, гипопаратиреоз наблюдается в 0,5 % случаев. Если временное снижение функции ПЩЖ чаще развивается после операции по поводу диффузного токсического зоба, то постоянный гипопаратиреоз чаще осложняет тотальную тиреоидэктомию, проводимую по поводу рака щитовидной железы. Послеоперационная гипокальциемия чаще встречается у женщин. Считают, что гипокальциемия, нередко возникающая у больных с диффузным токсическим зобом после резекции щитовидной железы, связана с усиленным поглощением кальция костями скелета, после того как избыток тиреоидных гормонов, оказывающих костно-резорбтивное действие, устранен (феномен «голодных костей»).

С другой стороны, отмечено, что если во время операции лигировано много сосудов, то частота и степень выраженности гипопаратиреоза повышаются. Нарушение функции ПЩЖ в этих случаях является следствием ишемии, причем у больных с послеоперационным гипопаратиреозом чаще встречаются и признаки поражения возвратного нерва. Развитие гипопаратиреоза в таких случаях обусловлено недостаточной секрецией ПТГ. Если ранний послеоперационный гипопаратиреоз связан с нарушением кровообращения (ишемией) ПЩЖ, то поздний — с явлениями фиброза, которые развиваются через некоторое время после операции.

Гипопаратиреоз аутоиммунного генеза, который часто называется идиопатическим, встречается как у детей, так и у взрослых. При обследовании выявляются антитела в сыворотке крови к антигенам как тканей паращитовидных желез, так и других органов и желез (яичников, надпочечников, поджелудочной железы, желудка и др.) Гипопаратиреоз может сочетаться с явлениями гипотиреоза, недостаточностью надпочечников, половых желез, гепатитом, кандидамикозом.

Необходимо помнить, что гипопаратиреоз может быть как самостоятельным заболеванием, так и составной частью синдрома полигландулярной эндокринной недостаточности. В таких случаях он часто сочетается с гипокортицизмом, гипогонадизмом, гипотиреозом, а также с алопецией и кандидамикозом.

В настоящее время описаны три клинические формы полиэндокринного аутоиммунного синдрома: 1) гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, кандидамикоз при возможном наличии 2—3 таких заболеваний, как СД1, гипогонадизм, витилиго, алопеция, пернициозная анемия, хронический гепатит, мальабсорбция, или стеаторея, аутоиммунные заболевания щитовидной железы; 2) недостаточность коры надпочечников, аутоиммунный тиреоидит и/или СД1; 3) аутоиммунный тиреоидит в сочетании с СД1 (IIIa), аутоиммунный тиреоидит в сочетании с пернициозной анемией (IIIб), аутоиммунный тиреоидит в сочетании с витилиго или алопецией (IIIв). Некоторые авторы выделяют еще IV тип полиэндокринного аутоиммунного синдрома, при котором имеется два или более других аутоиммунных системных заболеваний (ревматоидный артрит, красная волчанка и др.).

Синдром, для которого характерны недостаточность многих эндокринных желез, аутоиммунные нарушения и кандидомикоз, получил название MEDAC-синдрома (*Multiple Endocrine Autoimmune Candidiasis*). Описана разновидность этого синдрома с наличием ювенильной семейной эндокринопатии в виде гипопаратиреоза, недостаточности надпочечников и кандидомикоза. Клиническая картина недостаточности нескольких эндокринных желез (главным образом ПЩЖ и надпочечников) сочетается с кандидамикозом кожи, пальцев, ногтей, глотки, влагалища. Часто у таких больных имеется кератоконъюнктивит: покраснение глаз, светобоязнь, блефароспазм, иногда изъязвление роговицы с последующей васкуляризацией, что приводит к ухудшению зрения. В $\frac{1}{3}$ случаев встречается местное облысение (алопеция) или выпадение бровей и ресниц. Снижение кислотности желудочного сока и секреторной активности желез желудка сочетается с наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка и симптомами пернициозной анемии. Недостаточность яичников проявляется в виде первичной или вторичной аменореи. Недостаточность ПЩЖ выражается гипокальциемией различной степени.

Синдром Ди Джоржа (дисэмбриогенез III–IV бронхиального кармана) — агенез или дисгенез ПЩЖ, аплазия вилочковой железы, иммунологическая недостаточность, врожденные уродства — сравнительно редкое заболевание, которое может протекать в виде изолированной недостаточности ПЩЖ или врожденного отсутствия околощитовидных и вилочковой желез. Клинически у таких больных имеют место гипопаратиреоз и кандидомикоз. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При этом тетания новорожденных сочетается с частыми нарушениями клеточного иммунитета вследствие отсутствия вилочковой железы и нарушения формирования Т-лимфоцитов. Эта патология, как правило, сочетается с врожденными дефектами аорты, тетрадой Фалло. Больные рано умирают от инфекций или сердечной недостаточности, однако при умеренном поражении сердца и вилочковой железы доживают до взрослого состояния. Функция ПЩЖ остается нарушенной, иногда отмечается некоторое улучшение секреции ПТГ.

Врожденный гипопаратиреоз необходимо отличать от неонатальной гипокальциемии (тетании), которая встречается у недоношенных детей, а также у детей с низкой массой тела при рождении и патологией респираторной системы. У новорожденных уровень кальция в сыворотке крови снижается иногда ниже 2 ммоль/л (8 мг %), что сопровождается признаками гипокальциемии. У новорожденных с перечисленными выше наследственными заболеваниями снижение содержания кальция в крови более выражено, причем гипокальциемия может сочетаться с гипогликемией. Уровень паратгормона в сыворотке крови у таких больных снижен: повышение его концентрации и нормализация обмена кальция наблюдается к 14–21-му дню жизни.

Тетания, встречающаяся у новорожденных на 2-й неделе жизни, вслед за началом прикорма коровьим молоком является следствием гиперфосфатемии и, следовательно, гипокальциемии. Коровье молоко содержит значительно больше фосфора по сравнению с женским.

Кроме того, у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих гипопаратиреозом, также резко выражена гипокальциемия, которая появляется в первые 10 дней жизни и может продолжаться до 2–3 мес. Механизм ранней транзиторной неонатальной гипокальциемии связан с преходящей компенсаторной гипосекрецией кальцитонина и с подавлением функции ПЩЖ ребенка, которое развилось внутриутробно в ответ на повышенный уровень ПТГ и кальция в сыворотке крови матери. У таких матерей, как правило, гипопаратиреоз не был диагностирован, протекал в субкомпенсированной форме, и наличие тетании у ребенка было сигналом к обследованию и выявлению заболевания у матери.

Широкое применение радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба или рака щитовидной железы показывает, что хотя ПЩЖ обычно резистентны к облучению, однако у некоторых больных через определенное время после такой терапии возникает гипопаратиреоз различной степени.

Гипопаратиреоз может развиваться также вследствие поражения ПЩЖ, связанного с различными заболеваниями (туберкулезом, саркоидозом, амилоидозом, гемахроматозом и др.) Изредка тетания бывает связана с поражением ПЩЖ опухолевыми метастазами.

Причиной гипокальциемии может быть дефицит витамина D, что связано не только с недостатком его в пище, но и с нарушением гидроксилирования в печени (недостаток 25-гидроксилазы) или в почках (недостаток 1-гидроксилазы).

Различные заболевания печени, острая и хроническая почечная недостаточность часто сопровождаются гипокальциемией. Врожденная гипомagneзиемия, при которой имеется изолированная недостаточность всасывания солей магния, необходимых для нормальной секреции ПТГ, приводит к гипокальциемии. Содержание кальция при этом восстанавливается при постоянном введении магния в организм.

Гипокальциемия может возникнуть в результате применения фуросемида, митрамицина, ЭДТА и переливания цитратной крови, причем в этих случаях снижается в первую очередь концентрация ионизированного кальция. При гипоальбуминемии, наоборот, наблюдается снижение уровня кальция, тогда как фракция ионизированного кальция остается в пределах нормы.

Патогенез. Недостаток ПТГ приводит к снижению концентрации кальция в крови (гипокальциемии), обусловленному снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах, и повышению содержания фосфора в крови (гиперфосфатемии) вследствие снижения фосфатурического действия ПТГ на почки (рис. 2.4). Абсолютно все симптомы гипопаратиреоза непосредственно связаны с недостатком кальция в крови. В генезе гипокальциемии важную роль играет уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D. Нарушение электролитного баланса сопровождается изменением ионной проницаемости клеточных мембран и электрохимических процессов в нервных синапсах. В результате нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность возрастают, что обуславливает повышенную судорожную готовность. Воз-

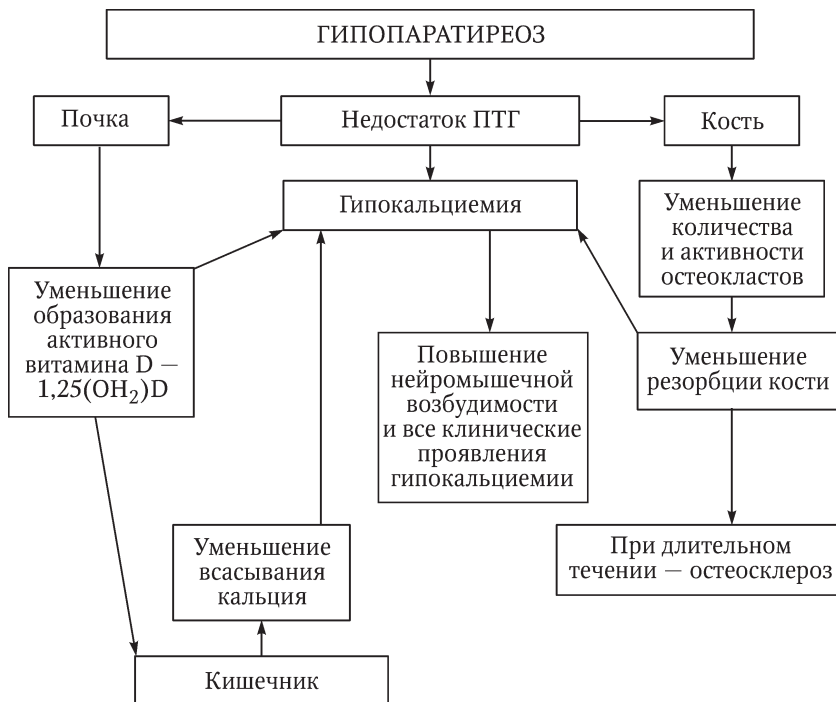


Рис. 2.4. Патогенез гипопаратиреоза

можно развитие процессов кальцификации в стенках крупных артерий, реберных хрящах и внутренних органах.

Клиника. Симптомы гипопаратиреоза по существу являются проявлениями гипокальциемии и могут варьировать от достаточно легких форм, таких как дрожь и покалывание в кистях, пальцах и мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог (последние случаи, впрочем, довольно редки).

Приступ тетании возникает спонтанно либо провоцируется механическим или акустическим раздражением или гипервентиляцией. Начинается внезапно или с предвестников (общей слабости, мышечной боли, парестезии в области лица, конечностей), затем присоединяются фибриллярные подергивания отдельных мышц, переходящие в тонические или клонические судороги. Судороги мышц верхних конечностей характеризуются преобладанием действия мышц, осуществляющих сгибание, и рука принимает характерную позицию — «рука акушера». При судорогах мышц нижних конечностей преобладает действие мышц, осуществляющих разгибание конечностей и подошвенное сгибание («конская стопа»). Судороги мышц лицевой мускулатуры сопровождаются тризмом, судорогами век, характерной сардонической улыбкой или «рыбьим ртом». Мышечные судороги очень болезненны. Сознание больного во время приступа тетании сохранено.

Нарушаются функции вегетативной нервной системы. Потоотделение, бронхоспазм, почечная и печеночная колика (вследствие спазма гладкой мускулатуры почечных лоханок, мочеточников и сфинктера Одди) нередко представляют серьезную угрозу жизни, особенно в детском возрасте. Вовлечение в судорожный процесс мышц сосудов является причиной стенокардии, мигрени или синдрома Рейно и др.

В некоторых случаях генерализованные судороги распространяются лишь на мышцы, иннервирующиеся вегетативной нервной системой (внутренние органы, сосуды) и диагностировать гипопаратиреоз в этих случаях достаточно сложно. Такие формы принято классифицировать как приступы, эквивалентные тетании. Иногда такие пароксизмы протекают под маской эпилепсии и клинически дифференцировать гипокальциемию и эпилепсию невозможно, так как тетания является частью эпилептического припадка. В таких случаях правильный диагноз помогает поставить электроэнцефалография.

Диагностика. Диагноз явной формы гипопаратиреоза не представляет затруднений. Он основывается (рис. 2.5) на данных анамнеза (предшествующая операция на щитовидной железе или на ПЩЖ, облучение головы и шеи, наличие судорожных приступов, которые легко купируются введением препаратов кальция), клинической картины и результатах лабораторных исследований. Лабораторными критериями диагностики гипопаратиреоза являются:

- уровень общего кальция сыворотки ниже 2,5 ммоль/л;
- ионизированный кальций ниже 1,0 ммоль/л;
- гиперфосфатемия;
- гипокальциурия;
- снижение уровня ПТГ сыворотки крови;
- снижение экскреции цАМФ с мочой.

Наиболее характерными рентгенологическими признаками гипопаратиреоза считаются повышение минеральной плотности костей и кальцификация базаль-



Рис. 2.5. Алгоритм диагностики гиперпаратиреоза

ных ганглиев головного мозга. При электрокардиографическом исследовании выраженная гипокальциемия проявляется удлинением интервала Q—T, что отражает замедленное начало процессов реполяризации в миокарде.

Различают латентную и явную формы гиперпаратиреоза. Латентный гиперпаратиреоз не имеет внешних симптомов и выявляется лишь при действии провоцирующих факторов или специальном исследовании. Провоцирующими факторами могут служить стрессы, инфекции, интоксикации, обильные менструации, беременность, лактация.

Повышенная судорожная готовность при латентной тетании может быть выявлена с помощью провокационных проб, основанных на симптомах повышения возбудимости двигательных нервов.

1. Симптом Хвостека — судорожное сокращение мимических мышц при поколачивании в точке выхода лицевого нерва (III степень — сокращение всех мимических мышц на стороне постукивания; II степень — сокращение мышц в области крыла носа и угла рта; I степень — сокращение мимической мускулатуры только в области угла рта).

2. Симптом Труссо — судорожное сокращение мышц кисти в виде «руки акушера» через 1–2 мин после сдавливания плеча жгутом или пневматической манжетой.

3. Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы века при поколачивании у наружного края глазницы.

4. Симптом Шлезингера — развитие судорог в разгибательных мышцах бедра и супинация стопы при быстром сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом.

5. Симптом Эрба — снижение порога чувствительности к стимуляции гальваническим током. В результате такого раздражения происходит судорожное сокращение мышц. Этот симптом имеет историческое значение, так как гальваническая аппаратура для этих целей уже давно не выпускается.

Проба с гипервентиляцией легких также применяется для выявления латентной формы тетании. Развивающийся под влиянием форсированной вентиляции легких алкалоз приводит к снижению концентрации ионизированного кальция, и у больных могут выявляться симптомы Хвостека и Труссо, которые до этого отсутствовали.

Другие признаки, позволяющие в ряде случаев заподозрить наличие гипопаратиреоза при их обнаружении — экстрапирамидные симптомы (из-за кальцификации базальных ганглиев); нарушение образования зубной эмали, дефекты корней зубов, плохой рост зубов у детей; синдром мальабсорбции (при длительно недиагностированном, нелеченном гипопаратиреозе); наличие лентикулярной катаракты.

Латентно протекающая гипокальциемия далеко не всегда характеризуется всеми вышеперечисленными нарушениями. Обычно имеют место одно или несколько из них.

Выделяют пять степеней тяжести течения гипопаратиреоза по уровню кальция в сыворотке крови, однако клинические проявления подразделяются на две степени, коррелирующие с выраженностью гипокальциемии:

- легкий гипопаратиреоз (I и II степени по уровню кальция) — общий кальций в сыворотке крови $< 2,1$ ммоль/л ($< 8,5$ мг/дл);
- тяжелый гипопаратиреоз (III–V степени по уровню кальция) — общий кальций в сыворотке крови $1,8$ – $1,6$ ммоль/л ($7,5$ – $6,0$ мг %).

Актуальным диагностическим вопросом для клинициста является распознавание гипопаратиреоза среди других причин развития гипокальциемии и судорожного синдрома.

Основные причины гипокальциемии:

1. При нормальном уровне ионизированного кальция (т. е. гипокальциемия вследствие сниженного содержания кальцийсвязывающих белков):

- нефротический синдром;
- цирроз печени;
- нарушение питания и хронические заболевания;
- нарушения всасывания белка.

2. При сниженном уровне ионизированного кальция:

а) эндокринно-метаболические причины:

- гипопаратиреоз: послеоперационный, аутоиммунный;
- недостаточность магния;
- синдром голодных костей (после паратиреоидэктомии);

- псевдогипопаратиреоз;
- лекарственные вещества: кальцитонин, бифосфонаты, фосфаты, анти-неопластические средства;
- б) недостаточность или нарушения метаболизма витамина D:
 - недостаточность потребления или инсоляции;
 - нарушение всасывания жирорастворимых витаминов;
 - противосудорожная терапия;
 - хронические заболевания печени;
 - почечная недостаточность;
- в) острый панкреатит.

Нарушения количественного содержания и качественного состава сывороточных белков не приводят к развитию клинических симптомов гипокальциемии, поэтому основным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим данные состояния от гипопаратиреоза, является нормальный уровень свободного кальция сыворотки крови.

Дефицит магния — весьма распространенная причина гипокальциемии. Значительный недостаток магния приводит к тяжелой тетании. При восполнении магния уровень кальция быстро нормализуется. Первичный дефицит магния обусловлен наследственными нарушениями всасывания магния в кишечнике или реабсорбции магния в почках и наблюдается редко. Гораздо чаще встречается вторичный дефицит магния. Патогенез гипокальциемии при дефиците магния определяется снижением секреции ПТГ, несмотря на то, что при уменьшении концентрации магния в сыворотке, так же, как и при снижении уровня кальция, секреция ПТГ должна была бы усиливаться, однако при тяжелом дефиците магния уровень ПТГ в сыворотке падает. Предполагают, что подавление секреции ПТГ в таких случаях обусловлено истощением внутриклеточных запасов магния. По-видимому, дефицит магния в клетках ингибирует аденилатциклазу, для которой магний служит кофактором. Клиническая картина при тяжелом дефиците магния напоминает клиническую картину при гипокальциемии. Лабораторная диагностика дефицита магния основана на выявлении гипомагниемии в сыворотке < 1 ммоль/л и снижения экскреции магния < 1 ммоль/л (если нет нарушения экскреторной функции почек). Заместительная терапия солями магния приводит к быстрой (на протяжении нескольких минут или часов) нормализации уровня ПТГ. Уровень кальция нормализуется не так быстро: для этого может потребоваться несколько дней.

Для различных форм недостаточности витамина D, помимо хронической гипокальциемии, характерны остеомаляция и гипофосфатемия, зачастую приводящие к вторичному гиперпаратиреозу, что позволяет успешно дифференцировать их от дефицита ПТГ.

Необходимо дифференцировать судорожный синдром метаболического и органического происхождения. Основными причинами судорожного синдрома метаболического происхождения являются:

- 1) гипокальциемия:
 - недостаточная мобилизация кальция (гипоПТ, псевдогипоПТ);
 - неполное всасывание (синдром мальабсорбции, поносы);
 - гиповитаминоз D (экзогенный, рахит, остеомаляция, лактация);
 - повышенная потребность в кальции (беременность);
 - хроническая почечная недостаточность;

- 2) алкалоз:
 - гипервентиляционный;
 - гастрогенный (при рвоте);
- 3) гипогликемия;
- 4) гипомагниемия.

Причинами судорожного синдрома органического происхождения являются:

- 1) спазмофилия (наследственное заболевание, усугубляющееся гипокальциемией и алкалозом);
- 2) генуинная эпилепсия;
- 3) нейроинфекции (столбняк, бешенство, клещевой энцефалит);
- 4) гипертермия.

Для многих заболеваний и состояний, протекающих с развитием судорожного синдрома, характерно отсутствие клинических и лабораторных признаков гипокальциемии, поэтому при достаточном временном ресурсе и доступности определения общего и связанного кальция в сыворотке крови, перечень нозологических форм, требующих дифференциальной диагностики, довольно быстро сужается.

2.4. СИНДРОМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПАРАТИРЕОИДНОМУ ГОРМОНУ

При всех этих синдромах на фоне повышенного или нормального уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия, поэтому их обозначают общим термином псевдогипопаратиреоз. Нормализация уровня кальция при псевдогипопаратиреозе обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – врожденное заболевание с клинико-лабораторными признаками недостаточности паращитовидных желез (тетанией, гипокальциемией, гипофосфатемией) на фоне повышенного или нормального уровня ПТГ. В типичных случаях это состояние сочетается с низкорослостью, брахидактилией, ожирением, остеодистрофией, метастатической кальцификацией и нарушениями психики (наследственная остеодистрофия Олбрайта). Тип наследования остается неясным. Соотношение женщин и мужчин составляет 2 : 1, указывая на возможность X-сцепленного доминантного наследования.

Симптоматика псевдогипопаратиреоза обусловлена снижением чувствительности органов-мишеней к ПТГ. Повышение секреции ПТГ – следствие гиперплазии паращитовидных желез в условиях резистентности периферических тканей к ПТГ. В основе этого синдрома лежат нарушения взаимодействия ПТГ с его специфическим рецептором.

Чаще других встречается псевдогипопаратиреоз типа I, при котором снижена реакция цАМФ на экзогенный ПТГ. Выделяют три подгруппы больных псевдогипопаратиреозом типа I, которые различаются дефицитом G-белка в эритроцитах. При ПГП Ia имеется и остеодистрофия Олбрайта; ПГП II характеризуется нормальной реакцией цАМФ на ПТГ; по-видимому, в таких случаях дефект локализуется ниже места образования цАМФ в каскаде внутриклеточной передачи гормонального сигнала.

Псевдогипопаратиреоз типа Ia – семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, однако изредка встречаются спорадические случаи. Симптомы гипокальциемии при этом сочетаются с характерными внешними

признаками: низкорослостью, брахидактилией, лунообразным лицом, ожирением, крыловидными складками на шее, множественными очагами подкожного обызвествления или оссификации. Умственная отсталость встречается не всегда.

Псевдогипопаратиреоз типа Ia был впервые описан Ф. Олбрайтом, поэтому для обозначения совокупности его внешних признаков используют «термин наследственная остеодистрофия Олбрайта». Псевдогипопаратиреоз типа Ia обусловлен мутациями гена на 20-й хромосоме, кодирующего стимулирующую α -субъединицу регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G_{S\alpha}$). Этот регуляторный белок служит посредником между рецепторами гормонов на поверхности клеток-мишеней и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и таким образом запускает реакцию клеток на воздействие гормонов. Мутатные $G_{S\alpha}$ не активируют аденилатциклазу, либо их активность сильно снижена. У больных псевдогипопаратиреозом типа Ia активность $G_{S\alpha}$ в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция резистентности клеток-мишеней на ПТГ ослаблена.

Помимо резистентности к ПТГ у больных псевдогипопаратиреозом типа Ia могут быть и другие нарушения, обусловленные дефектом $G_{S\alpha}$: резистентность к ТТГ (гипотиреоз), глюкагону (без клинических проявлений), гонадолиберину (аменорея) и АДГ (нарушение концентрационной функции почек). Резистентность к ТТГ и глюкагону обнаруживают у 50–70 % больных, к гонадолиберину и АДГ — значительно реже. В последнее время для диагностики псевдогипопаратиреоза типа Ia используют методы молекулярной генетики.

Псевдогипопаратиреоз типа Ib. Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность $G_{S\alpha}$ в эритроцитах нормальная. Наследственной остеодистрофии Олбрайта нет. Предполагают, что псевдогипопаратиреоз типа Ib обусловлен дефектом рецептора ПТГ.

Псевдогипопаратиреоз типа Ic. Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность $G_{S\alpha}$ нормальная. Наблюдается наследственная остеодистрофия Олбрайта и резистентность ко многим гормонам. У некоторых больных обнаружены дефекты аденилатциклазы. Не исключено, что псевдогипопаратиреоз типа Ic может быть обусловлен и дефектами $G_{S\alpha}$, которые не выявляются существующими методами.

Псевдогипопаратиреоз типа II. Описано несколько вариантов этой редкой формы резистентности к ПТГ. Наследование аутосомно-доминантное. Имеются гипокальциемия и гиперфосфатемия, но наследственной остеодистрофии Олбрайта нет. Введение ПТГ усиливает экскрецию нефрогенного цАМФ, но не повышает концентрацию фосфата в моче. У некоторых больных нормализация уровня кальция в сыворотке приводит к усилению экскреции фосфата в ответ на введение ПТГ. Псевдогипопаратиреоз типа II описан у больных с остеомаляцией, вызванной дефицитом витамина D. На этом основании предполагают, что причиной псевдогипопаратиреоза типа II являются наследственные нарушения метаболизма витамина D.

Псевдопсевдогипопаратиреоз. Для этого заболевания характерны снижение активности $G_{S\alpha}$, отсутствие резистентности к ПТГ, нормальные уровни кальция и фосфата в сыворотке, повышение уровня нефрогенного цАМФ в моче после введения ПТГ, наследственная остеодистрофия Олбрайта. Таким образом,

при псевдопсевдогипопаратиреозе генетический дефект $G_{S\alpha}$ не приводит к развитию полной клинической картины резистентности к ПТГ, характерной для псевдогипопаратиреоза типа Ia. Поэтому предполагают, что при псевдогипопаратиреозе типа Ia помимо снижения активности $G_{S\alpha}$ имеются еще какие-то генетические дефекты, определяющие полную клиническую картину заболевания. Многие больные с псевдопсевдогипопаратиреозом являются близкими родственниками пациентов с псевдогипопаратиреозом типа I. При длительном течении псевдопсевдогипопаратиреоза может наблюдаться небольшая гипокальциемия.

Другие формы резистентности к ПТГ. Описано несколько очень редких заболеваний с резистентностью как к эндогенному, так и к экзогенному ПТГ либо с резистентностью только к эндогенному ПТГ. Генетические дефекты, характерные для разных типов псевдогипопаратиреоза, при таких заболеваниях не выявлены.

1. Селективная резистентность почек к ПТГ. Чувствительность почечных канальцев к ПТГ снижена или отсутствует; чувствительность костной ткани к ПТГ не нарушена. В результате в почках не синтезируется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, экскреция кальция усилена, а уровень ПТГ в сыворотке значительно повышен. При рентгенографии костей отмечаются признаки тяжелого гиперпаратиреоза: фиброзно-кистозный остит, кисты и бурые опухоли (см. выше). Это заболевание называют также псевдогипогиперпаратиреозом.

2. Резистентность к эндогенному ПТГ. При этом заболевании нарушена структура ПТГ. Клетки-мишени резистентны к эндогенному ПТГ, но чувствительны к экзогенному гормону. Это заболевание называют также псевдоидиопатическим гипопаратиреозом.

3. Описано заболевание костной ткани, при котором ее резистентность к ПТГ обусловлена дефектом синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кратковременное лечение кальцитриолом нормализует реакцию костной ткани на ПТГ, но не позволяет восстановить структуру костной ткани.

Дифференциальная диагностика форм резистентности к ПТГ сводится к следующему.

А. Проба с ПТГ. В течение 5–10 мин в/в вводят 200 ЕД терипаратида (синтетический человеческий ПТГ); определяют концентрацию цАМФ и фосфата в суточной моче. У здоровых людей после введения терипаратида концентрация цАМФ в моче возрастает в 10–30 раз; экскреция фосфата усиливается более чем в 2 раза. При псевдогипопаратиреозе типа Ia концентрация цАМФ и фосфата не увеличиваются. При псевдогипопаратиреозе типов Ib и Ic концентрация цАМФ не увеличивается или увеличивается незначительно, концентрация фосфата не изменяется или незначительно повышается. При псевдогипопаратиреозе типа II и псевдопсевдогипопаратиреозе концентрация цАМФ увеличивается, а концентрация фосфата не увеличивается. При резистентности к эндогенному ПТГ реакция на терипаратид нормальная.

Б. Определение активности $G_{S\alpha}$ в эритроцитах.

Низкая активность $G_{S\alpha}$ на фоне гипокальциемии и повышенного уровня ПТГ подтверждает диагноз псевдогипопаратиреоза типа Ia. Если уровни кальция и ПТГ нормализуются при лечении витамином D, то для дифференциации псевдогипопаратиреоза типа Ia и псевдопсевдогипопаратиреоза проводят пробу с ПТГ (поскольку активность $G_{S\alpha}$ снижена как при псевдогипопаратиреозе типа Ia, так и при псевдопсевдогипопаратиреозе). При псевдогипопаратиреозе типов Ib и Ic

активность $G_{S\alpha}$ нормальная, но реакция на ПТГ нарушена. Кроме того, у больных псевдогипопаратиреозом типа Ic имеется наследственная остеоидистрофия Олбрайта.

В. Для выявления селективной резистентности почек к ПТГ проводят пробу с ПТГ. Поскольку ПТГ стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах, в норме после введения ПТГ уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке должен повышаться. Утром натощак берут кровь для определения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и вводят в/м 200 ЕД терипаратида. Через 12 ч вводят еще 200 ЕД терипаратида. Через 12 ч после второй инъекции опять берут кровь для определения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В норме концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке после введения терипаратида повышается на 50 %. При селективной резистенции почек к ПТГ концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не повышается.

Лечение. Терапия гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза направлена на повышение содержания кальция и снижение концентрации неорганического фосфора в крови. В длительном, практически пожизненном лечении используется витамин D или его активные метаболиты.

Острую тяжелую форму гипокальциемической тетании прежде всего лечат внутривенным введением солей кальция (10 % раствор глюконата или хлорида кальция). Вводят внутривенно струйно или капельно 20–50 мл этого раствора (в 5 % растворе глюкозы после купирования приступа). Эффект однократного введения сохраняется 6–8 ч, поэтому требуются повторные инъекции или капельное введение.

Причинами острой гипокальциемии могут быть удаление или повреждение паращитовидных желез при операции на щитовидной железе, тяжелый гипопаратиреоз аутоиммунной природы, псевдогипопаратиреоз, тяжелый рахит, синдром мальабсорбции, а также удаление аденомы или карциномы паращитовидной железы, когда не учтено, что остальные паращитовидные железы подавлены предшествующей гиперкальциемией.

Лечение начинают с медленного внутривенного струйного введения (в течение одной минуты) 10 % раствора глюконата кальция 10 мл, а затем переходят на внутривенное капельное введение 10 мл 10 % раствора глюконата кальция в 5 % растворе глюкозы 500 мл в течение 4–6 ч.

Производят мониторинговое наблюдение за уровнем кальция в крови. Необходимо достичь уровня кальция в крови 7,5 мг/дл и выше, но не более 10–11 мг/дл (> 2 ммоль/л и $< 2,7$ ммоль/л), после чего перейти на прием глюконата кальция внутрь 200–400 мг через каждые 2 ч.

Если при переходе на прием кальция внутрь уровень его в крови снижается менее 7,5 мг/дл, переходят вновь на капельное внутривенное введение глюконата кальция (см. выше). Терапия витамином D начинается одновременно с переходом на прием кальция внутрь.

Назначают $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в дозе от 0,5 до 2 мкг в день. При наличии судорог показаны противосудорожные препараты: фенобарбитал, фенитоин и др. При выявлении гипомagneзиемии вводится внутривенно капельно хлорид магния 0,25 ммоль/кг в 500 мл физиологического раствора в течение 4 ч.

Больным, получающим сердечные гликозиды, инфузии кальция необходимо проводить с осторожностью, медленно и под контролем ЭКГ. Если позволяет состояние больного, сразу назначают препараты витамина D или соли кальция внутрь. Ранее при гипопаратиреоидном кризе применяли также экстракт из око-

лощитовидных желез крупного рогатого скота. В последние годы, однако, этот препарат не используют из-за возможности аллергических реакций и развития резистентности. Имеются и препараты кальцитриола для внутривенного введения, которые можно вводить в дозе 1 мкг.

При транзиторном гипопаратиреозе (после тиреоидэктомии или операций на паращитовидных железах) для профилактики гипокальциемии достаточно принимать соли кальция внутрь в дозе 1–2 г в сутки в пересчете на элементарный кальций. После операции по поводу тяжелого гиперпаратиреоза может возникнуть резко выраженная гипокальциемия с повышением активности ЩФ вследствие быстрого поглощения кальция костной тканью (синдром «голодных костей»). В таких случаях требуется парентеральное введение солей кальция в течение 3–4 дней (до 1 г в сутки) одновременно с приемом внутрь препаратов кальция и витамина D.

Поддерживающая (заместительная) терапия при гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе включает назначение внутрь солей кальция (1–2 г в сутки) и препаратов витамина D (табл. 2.8). При выборе препаратов кальция необходимо учитывать содержание элемента в лекарственной форме.

В последнее время появились комбинированные препараты солей кальция с указанием количества чистого кальция в них (например, в 1 таблетке кальциум форте содержится 500 мг кальция). Эти препараты легко дозируются, многие из них растворяются в воде. Используют также 4 группы препаратов витамина D: 1) витамин D₃ — холекальциферол в дозе 50 000–200 000 ЕД в день; 2) витамин D₂ — эргокальциферол в дозе 50 000–200 000 ЕД в день; 3) структурные аналоги витамина D₂ — дигидротахистерол, тахистин или АТ-10 в дозе 0,5–1 мг в день; 4) активные метаболиты витамина D — 1 α ОНD₃ (альфа-кальцидол, α — D₃-Teva и оксидевит) в дозе 1–3 мкг или 1,25(ОН)₂D₃ (кальцитриол, рокатрол) в дозе 0,5–2 мкг в день.

Таблица 2.8

Лечение хронической гипокальциемии

Показание	Препарат, доза
<p>Легкий гипопаратиреоз (I–II степени) — уровень кальция в крови < 8,5 мг % (< 2,1 ммоль/л)</p> <p>Положительным эффектом считается при достижении и поддержании уровня кальция в крови в пределах 8,5–9,0 мг % (2,15–2,25 ммоль/л)</p> <p>Тяжелый гипопаратиреоз III, IV, V степени — уровень общего кальция в крови соответственно < 7,5; 6,5; 6,0 мг % (< 1,9–1,7 ммоль/л). Эффективность лечения при достижении и поддержании уровня кальция в крови в пределах 8,5–9,0 мг % (2,15–2,25 ммоль/л)</p>	<p>Лечение может быть обеспечено только приемом внутрь карбоната кальция или лактата кальция в дозах 3–5 г/сут. Хлорида кальция лучше избегать, так как он раздражающе действует на слизистую желудка. В диете ограничить продукты, богатые фосфатом, и для уменьшения всасывания фосфата — прием алюминия гидрохлорида в желе</p> <p>Лечение витамином D и препаратами кальция в частности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Витамин D₃ (кальцитрин) — дигидротахистерол: начинать с дозы 4 мг один раз в день в течение 2 дней, затем 2 мг в течение 2 дней, а затем 1 мг в день постоянно под контролем уровня кальция в крови 2. Препараты кальция. Добавочно к пищевому кальцию лицам до 40 лет назначается 1 г кальция в сутки, старше 40 лет — 1,5 г <p>Постоянный контроль за уровнем кальция в крови (1 раз в 2–3 нед.) поддерживать в пределах 8,5–9,0 мг % (2,15–2,25 ммоль/л)</p>

Преимущества альфа-кальцидиола и кальцитриола заключается в более быстром наступлении эффекта, поскольку они не проходят гидроксилирования в почках для осуществления своего метаболического действия. Эти препараты легко дозируются и быстро выводятся из организма. Лечение гипокальциемии на фоне почечной недостаточности проводится только альфа-кальцидиолом или кальцитриолом в индивидуально подобранных дозах.

Для лечения псевдогипопаратиреоза также используют активные метаболиты витамина D, так как при этом состоянии, помимо резистентности к ПТГ, нарушено превращение витамина в метаболически активную форму.

При подборе дозы еженедельно, а затем 1 раз в 2–3 месяца контролируют уровень кальция в крови. Появление выраженной гиперкальциурии может свидетельствовать об образовании камней в почках. При необходимости назначения высоких доз витамина D следует добавлять тиазидные диуретики, препятствующие уrolитиазу. При возникновении гиперкальциемии на фоне лечения гипопаратиреоза необходимы отмена солей кальция и уменьшение дозы витамина D.

Трансплантация может быть методом лечения и профилактики гипопаратиреоза только в случаях пересадки собственных ПЩЖ после их удаления по поводу гиперпаратиреоза или при тотальной тиреоидэктомии. Аллотрансплантация, несмотря на ее привлекательность, обусловленную наличием практически у каждого человека «запасных» ПЩЖ, в настоящее время не применяется по причине резко выраженной реакции отторжения, преодолеть которую пока не удалось. Единичными исключениями являются случаи, когда донорами становятся монозиготные близнецы больных.

Прогноз и трудоспособность. Прогноз для жизни при гипопаратиреозе благоприятный. Необходимо наблюдение эндокринолога для контроля за компенсацией и коррекция терапии 1 раз в 3–4 месяца; 1 раз в 6 месяцев рекомендуется посещение окулиста для исключения возможности развития и прогрессирования катаракты. По показаниям проводят рентгенологический контроль или КГ головного мозга (кальцификация базальных ганглиев).

Трудоспособность больных зависит от тяжести процесса и медикаментозной компенсации. При стабильном течении гипопаратиреоза или его латентной форме противопоказаны работы, связанные со значительными механическими, термическими и электрическими воздействиями; противопоказано также находиться на высоте и у движущихся механизмов, работать водителем. Больные с частыми приступами тетании, стойкой патологией ЦНС и нарушениями зрения из-за катаракты нетрудоспособны. Больные с псевдогипопаратиреозом, как правило, также нетрудоспособны из-за наличия остеодистрофии и психических нарушений.

Литература

Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. [и др.]; под ред. акад РАМН И. И. Дедова. — М., 2000. — С. 408–415.

Голохвастов Н. Н. Гиперкальциемия: Первичный гиперпаратиреоз: учебное пособие для врачей. — СПб.: Гиппократ, 2003. — 136 с.

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

Хирургическая эндокринология: руководство / под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. — СПб. : Питер, 2004. — 960 с.

Эндокринология : пер. с англ. / под ред. Н. Лавина. — М. : Практика, 1999. — 1128 с.

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

Глава 3. ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ

Полиэндокринопатии — это гетерогенная группа редких генетически обусловленных заболеваний и синдромов, общим признаком которых является вовлечение в патологический процесс двух и более желез внутренней секреции.

Каждое заболевание данной группы характеризуется более или менее устойчивым паттерном эндокринных и, в частности, неэндокринных расстройств, а также возрастом и последовательностью их развития, определенным типом наследования, и, наконец, специфическим генетическим дефектом. В этой связи далеко не всякое сочетание эндокринных заболеваний можно назвать полиэндокринопатией.

Полиэндокринопатии подразделяют на две большие группы: синдромы множественных эндокринных опухолей (неоплазий) и аутоиммунные полиэндокринные (полигландулярные) синдромы (рис. 3.1).

Перечисленные синдромы представляют собой, по существу, совершенно самостоятельные заболевания, в связи с чем каждое будет охарактеризовано отдельно.

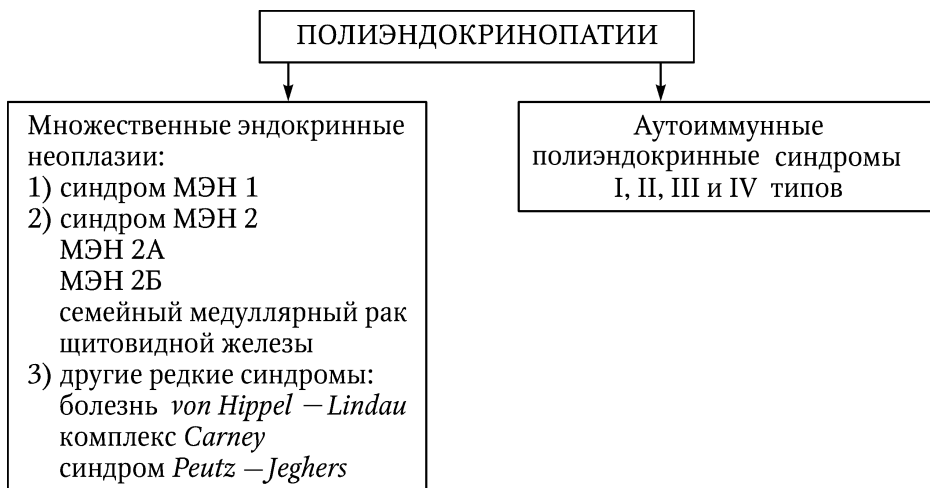


Рис. 3.1. Классификация полиэндокринопатий

3.1. МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПАЗИИ

Общей чертой синдромов множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типов (МЭН 1 и МЭН 2) является тот факт, что новообразования в обоих случаях происходят из нейроэктодермальных клеток (нервного гребешка), которые формируют АПУД-систему. К ней принадлежат клетки аденогипофиза, паратиреоциты, С-клетки щитовидной железы, клетки мозгового вещества надпочечников, вненадпочечниковой хромаффинной ткани, панкреатических островков и диффузной эндокринной системы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и бронхов. Потенциалом к опухолевому росту у больных МЭН обладает каждая клетка соответствующей эндокринной железы, что существенно осложняет лечение и ухудшает прогноз этих заболеваний. По многим другим характеристикам МЭН 1 и МЭН 2 значительно отличаются друг от друга.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1). МЭН 1, или синдром Вермера, впервые описан в 1959 г. Он характеризуется сочетанием опухоли или гиперплазии паращитовидных желез, опухоли из островковых клеток поджелудочной железы и аденомы передней доли гипофиза. Кроме этих основных новообразований у больных МЭН 1 часто выявляются аденомы коры надпочечников, карциноидные опухоли, липомы, ангиофибромы и коллагеномы. Относительная частота выявления той или иной опухоли увеличивается с возрастом. Ниже приведены данные для больных старше 40 лет (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Частота выявления опухолей при синдроме МЭН 1 (Brandi M. L. [et al.], 2001)

Новообразование	Частота, %
Аденома паращитовидной железы	90
Гастронома	40
Инсулинома	10
ППома	20
Глюкагонома, вилома, соматостатинома	2
Карциноид (вилочковой железы, бронхов, кишечный)	2
Энтерохромаффиноподобная опухоль (карциноид) желудка	10
Пролактинома	20
Соматотропинома	5
Кортикотропинома	2
Тиреотропинома	< 1
Хромобластная аденома гипофиза	5
Аденома коры надпочечников	25
Феохромоцитома	< 1
Эпандимома	1
Липома	30
Ангиофиброма лица	85
Коллагенома лица	70

Частота выявления МЭН 1 достигает 0,25 % всех аутопсий и 2–4 % — среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Половых и этнических различий в распространенности МЭН 1 не наблюдается.

Заболевание обусловлено врожденной или, реже, соматической мутацией гена, расположенного на длинном плече 11-й хромосомы, который кодирует специфический белок, состоящий из 610 аминокислотных остатков и получивший название менин. Этот белок локализуется в клеточном ядре и выполняет функцию супрессора опухолевого роста. Описано более 300 мутаций, приводящих к отсутствию или синтезу неактивного менина. По современным представлениям, инициация заболевания проходит в два этапа (так называемая гипотеза Кнадсона или гипотеза «двух толчков»). Сама мутация («первый толчок») присутствует во всех клетках организма, но первоначально протекает латентно, до тех пор пока сохранена вторая аллель гена. В последующем, постнатально в одной из клеток происходит утрата части или всей хромосомы 11 с неповрежденной аллелью, и клетка приобретает потенциал к опухолевому росту («второй толчок»). Таким образом, собственно мутация, по существу, является врожденной и рецессивной, но заболевание наследуется аутосомно-доминантно и может проявиться в любом возрасте.

Клинические проявления отдельных опухолей при МЭН 1 в общих чертах сходны с таковыми при изолированных поражениях соответствующих эндокринных желез, поэтому ниже будут охарактеризованы только их специфические особенности.

Первичный гиперпаратиреоз является самым частым проявлением МЭН 1. Он обычно появляется в 20–30-летнем возрасте и к 50 годам обнаруживается практически у всех больных. Описаны атипичные случаи изолированного семейного гиперпаратиреоза у носителей мутации, характерной для МЭН 1. Обычно выявляется опухоль в трех или во всех четырех железах. Наличие предшествующей гиперплазии предполагается, но не доказано. Диагностика базируется на клинической картине и лабораторных данных (кальций, паратгормон), традиционная визуализация (УЗИ, томография) менее эффективна, больше информации дает сцинтиграфия с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом.

В связи с тем, что злокачественные опухоли редки, профилактическая паратиреоидэктомия не практикуется. Оперативное лечение производится после выявления гиперпаратиреоза и должно состоять из субтотальной паратиреоидэктомии с оставлением части наиболее интактной железы. Лучший отдаленный прогноз имеет тотальная паратиреоидэктомия, но она неминуемо приводит к гипопаратиреозу и требует пожизненного лечения препаратами кальция и витамина D₃. Производятся попытки аутотрансплантации ткани железы под кожу предплечья. Операция на паращитовидных железах обычно дополняется максимальной возможной резекцией тимуса как наиболее частой локализации карциноида. Разрабатываются новые препараты, повышающие чувствительность кальциевых рецепторов паратиреоцитов, которые способны нормализовать секрецию паратгормона и даже ограничить рост опухоли.

Опухоли из клеток островков Лангерганса развиваются примерно у $2/3$ пациентов с МЭН 1 и до 30 лет редко бывают злокачественными, однако в более старшем возрасте процент малигнизации и метастазирования довольно высок. Другой неблагоприятной особенностью этих новообразований при МЭН 1 являются их малые размеры, мультифокальный рост и локализация не только в любой части поджелудочной железы, но и в подслизистой двенадцатиперстной кишки. Клетки опухолей могут выделять хромогранин А и В, инсулин, проинсулин, глюкагон, гастрин, соматостатин, серотонин, кальцитонин, панкреатиче-

ский полипептид, ВИП, соматолиберин, нейротензин, высокое содержание которых в крови наряду с клинической картиной лежит в основе диагностики соответствующей опухоли.

Традиционные методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) по упомянутым выше причинам не обладают достаточной чувствительностью. Недавно разработанная скintiграфия с ^{111}In -диэтилентриаминпентаацетат-октреотидом, напротив, высокочувствительна, но малоспецифична. Возможности хирургического лечения также ограничены. Профилактическое удаление поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки невозможно, расширенные вмешательства (типа операции Уиппла) крайне опасны, тогда как селективное удаление уже выявленной опухоли сопровождается высокой частотой рецидивов или оставления опухоли (более 80 %).

В настоящее время среди специалистов ведущих клиник преобладает мнение о том, что абсолютным показанием к хирургическому лечению является только инсулинома, в неоперабельных случаях используют диазоксид или стрептозоцин. Опухоли другой природы следует по возможности лечить консервативно. При гастриноме с успехом применяются гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы, для лечения остальных энтеропанкреатических опухолей эффективен октреотид. Оперативное вмешательство целесообразно при выявлении быстрорастущей или крупной (более 1–3 см) опухоли, должно выполняться опытным хирургом и обязательно сопровождаться интраоперационной ультразвукографией поджелудочной железы и тщательным пальпаторным обследованием. Вне зависимости от локализации опухоли целесообразна резекция хвоста поджелудочной железы и удаление лимфоузлов, прилежащих к чревному стволу и печеночной связке. При сопутствующем гиперпаратиреозе в первую очередь должна производиться паратиреоидэктомия, поскольку гиперкальциемия усугубляет гиперсекрецию гастрина и желудочного сока.

Аденома передней доли гипофиза может быть первым проявлением МЭН 1 у 25 % больных со спорадической формой заболевания и заметно реже (менее 10 %) — при семейной его форме. Общая частота выявления аденом гипофиза при МЭН 1, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 60 %, что обусловлено преобладанием микроаденом (у $2/3$ пациентов). Описаны все типы аденом, за исключением гонадотропиномы, но в подавляющем большинстве случаев имеют место пролактинсекретирующие опухоли. Клиническая картина, принципы диагностики и лечения аденом гипофиза в составе МЭН 1 не отличаются от их изолированных форм. Следует лишь иметь в виду, что и после хирургического удаления аденомы оставшиеся клетки аденогипофиза сохраняют способность к опухолевой трансформации, поэтому больные требуют пожизненного послеоперационного скрининга.

Все или почти все случаи *карциноида* при МЭН 1 локализуются в органах, производных от передней кишки. Карциноид вилочковой железы чаще выявляется у лиц мужского пола, тогда как карциноид бронхов развивается преимущественно у женщин. Заболевание долгое время протекает латентно, но в последующем ведет себя более злокачественно, чем при спорадических формах, в связи с чем для раннего выявления карциноида тимуса и бронхов наиболее эффективна компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Карциноид желудка, или энтерохромаффиноподобная опухоль желудка II типа, встречается значительно чаще других локализаций и обнаруживается

главным образом случайно при эндоскопии желудка по поводу синдрома Золлингера—Эллисона. Эти карциноиды обычно множественные и сопровождаются пролиферацией внеопухолевых энтерохромаффиноподобных клеток. О способности к озлокачествлению карциноидов желудка при МЭН 1 известно мало. Все упомянутые карциноидные новообразования редко секретируют гормоны. Общепринятой оптимальной тактики лечения карциноидов пока не разработано.

Аденомы коры надпочечников при МЭН 1 встречаются достаточно часто (20—40 %), в большинстве случаев бывают двусторонними и нефункционирующими. Помимо аденомы могут обнаруживаться диффузная или узелковая гиперплазия, возможно, связанная с эктопической продукцией АКТГ, и даже рак коры надпочечников. Описан случай альдостеронпродуцирующей аденомы с соответствующей клинической картиной, однако большинство поражений протекает бессимптомно и обнаруживается случайно. Единого мнения о тактике лечения пациентов с такими изменениями надпочечников нет.

Липомы (кожные и висцеральные) наблюдаются примерно у $1/3$ пациентов с МЭН 1. Они всегда инкапсулированные, обычно множественные, могут достигать значительных размеров и часто вызывают косметические проблемы. Рецидивов после удаления таких липом обычно не наблюдается.

Множественные ангиофибромы и коллагеномы лица наблюдаются у больных МЭН 1 очень часто и могут быть полезны для доклинического выявления носителей гена этого заболевания.

Генетическому обследованию должны подвергаться все больные, имеющие на момент осмотра или в анамнезе сочетание двух и более характерных для МЭН 1 новообразований, а также родственники больных с установленным или предполагаемым диагнозом МЭН 1 первой степени родства. Интересным представляется тот факт, что при сочетании соматотропиномы и гиперпаратиреоза связь этих опухолей с МЭН выявляется значительно реже, чем в других случаях.

Целью генетического исследования является главным образом не диагностика МЭН 1, а выявление семейных случаев заболевания и носителей врожденной мутации. Исследуются только лейкоциты периферической крови, а не образцы резецированной опухоли, поскольку различные мутации гена менина довольно часто встречаются в клетках многих спорадических новообразований. Взаимосвязи между наличием конкретной мутации и клинической картиной заболевания нет, поэтому для определения тактики обследования, лечения и прогноза генетический анализ неэффективен.

Все больные МЭН 1 и лица с высокой вероятностью его развития (носители врожденной мутации) требуют пожизненного скрининга для своевременного выявления и лечения заболевания или его рецидивов. У детей скрининг желательно начинать с 5 лет, так как уже в этом возрасте описаны первые МЭН 1-ассоциированные опухоли. Объем скрининга зависит от возможностей местного здравоохранения. Перечень рекомендуемых тестов и периодичность их применения приведены в табл. 3.2.

В тех случаях, когда генетическое исследование не выявило мутации или не может быть выполнено, но имеются косвенные признаки семейного характера заболевания, всем родственникам больного первой степени родства рекомендуется проходить скрининговое обследование 1 раз в 3 года по сжатой программе (определение кальция, паратгормона и пролактина сыворотки крови).

Таблица 3.2

Программа скрининга у больных и носителей мутации МЭН 1

Опухоль	Возраст начала, лет	Лабораторные исследования (ежегодно)	Визуализация (1 раз в 3 года)
Аденома паращитовидных желез	8	Кальций (лучше ионизированный), паратгормон	—
Гастронома	20	Гастрин, желудочная секреция, стимуляция секретинном	—
Инсулинома	5	Глюкоза натощак, инсулин	—
Другие энтеропанкреатические опухоли	20	Хромогранин А, глюкагон, проинсулин	КТ, МРТ, сцинтиграфия с In-ДТПА-октреотидом
Аденома гипофиза	5	Пролактин, ИФР-I	МРТ
Карциноид	20	—	КТ

Прогноз пациентов с МЭН 1 может быть различным и при условии адекватного медикаментозного лечения гиперпаратиреоза и синдрома Золлингера—Эллисона определяется возрастом появления и степенью злокачественности опухолей, развивающихся из островковых клеток, и карциноида.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН 2). Первый из вариантов этого синдрома описан Сипплом в 1961 г. Главным признаком МЭН 2 является сочетание медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) и феохромоцитомы. Выделяют три основных клинических варианта МЭН 2 (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Клинические варианты МЭН 2

Вариант	Характеристика
МЭН 2А (синдром Сиппла)	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома Первичный гиперпаратиреоз
МЭН 2А с кожным амилоидозом	То же + зудящий дерматоз верхней части спины
МЭН 2А с болезнью Гиршпрунга	То же + мегаколон
Семейный МРЦЖ	Медуллярный рак щитовидной железы
Семейный МРЦЖ с болезнью Гиршпрунга	То же + мегаколон
МЭН 2Б (синдром Горлина)	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома Ганглионейроматоз слизистых оболочек Марфаноидная внешность

Заболевание диагностируется редко, поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В настоящее время описано всего около 1000 семейных линий МЭН 2, спорадические варианты практически не встречаются.

Причиной всех вариантов МЭН 2 является врожденная активирующая мутация гена, кодирующего фермент тирозинкиназу, связанную с плазматической

мембраной и получившую наименование *ret*. RET-протоонкоген расположен в парацентромерном регионе длинного плеча 10-й хромосомы. К 2001 г. в 98 % случаев МЭН 2 идентифицированы специфические мутации данного гена, локализованные главным образом в 6 из 21 его экзона (10; 11; 13; 14; 15 и 16). Мутация конкретного кодона RET-протоонкогена с высокой достоверностью определяет клиническую картину заболевания, что коренным образом отличает его от МЭН 1.

Медулярный рак щитовидной железы выявляется у 90 % больных с впервые выявленным МЭН 2 и в большинстве случаев определяет его прогноз. Как и при спорадических формах, он развивается из парафолликулярных или С-клеток, но очень часто проявляется уже в детском и даже младенческом возрасте (при МЭН 2Б), формируется на фоне гиперплазии С-клеток и часто бывает мультифокальным. Заболевание в течение нескольких лет может протекать латентно и выявляться случайно в виде пальпируемого узла в щитовидной железе, но к этому сроку многие пациенты уже имеют метастазы опухоли в шейных и медиастинальных лимфоузлах, легких, печени или костях. Опухоль выделяет в кровь большое количество кальцитонина, что позволяет легко ее диагностировать. В сомнительных случаях используется проба со стимуляцией пентагастрином. Высокий уровень кальцитонина, как правило, не имеет клинических проявлений. На поздних стадиях МРЩЖ иногда отмечается диарея или карциноидоподобный синдром как следствие продукции опухолевыми клетками других пептидов, свойственных АПУД-системе. Такой вариант МЭН 2, как семейный МРЩЖ, может быть заподозрен только при наличии изолированного МРЩЖ не менее чем у 10 членов семьи и должен быть подтвержден генетическим исследованием, в противном случае может быть проигнорирован риск развития других компонентов МЭН2. Вопрос о тактике лечения МРЩЖ неразрывно связан генетическим тестированием и будет рассмотрен ниже.

Феохромоцитомы диагностируются у 50 % больных МЭН 2. По сравнению со спорадическими хромаффинными опухолями ее характеризует возникновение в более раннем возрасте, высокая вероятность двустороннего или множественного поражения и меньшая выраженность клинической картины. Последнее обстоятельство объясняется тем, что феохромоцитомы при МЭН 2 вырабатывают преимущественно адреналин, а не норадреналин, и реже сопровождаются артериальной гипертензией. Принципы диагностики и лечения феохромоцитом у больных МЭН 2 в целом не отличаются от изолированных вариантов этой опухоли. По понятным соображениям при выявлении одновременно с феохромоцитомой МРЩЖ операция по поводу феохромоцитомы должна быть выполнена в первую очередь. Как и в большинстве случаев новообразований, ассоциированных с МЭН, на протяжении всей жизни больного сохраняется вероятность рецидива болезни.

Первичный гиперпаратиреоз развивается у 20–30 % больных МЭН 2А, главным образом при мутациях кодона 634, и так же, как при МЭН 1, обусловлен множественными аденомами паращитовидных желез. Заболевание протекает более доброкачественно, чем у больных МЭН1, преобладают бессимптомные или стертые формы. Тем не менее при лечении гиперпаратиреоза к больным МЭН 2А должны применяться те же подходы, что и к пациентам с МЭН 1. Часто в ходе операции по поводу МРЩЖ у больного без клинических и лабораторных признаков гиперпаратиреоза обнаруживается одна или несколько аденом пара-

щитовидных желез. В этих случаях пораженные железы также необходимо удалять.

Ганглионевромы слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта характерны только для МЭН 2Б и представляют собой бело-розовые безболезненные узелки диаметром 1–3 мм, хорошо заметные на языке, губах и слизистой оболочке щек. Ганглионейроматоз может вызывать нарушения моторики кишечника и существенно ухудшать качество жизни больных.

Болезнь Гиршпрунга, или мегаколон, наблюдается у некоторых больных МЭН 2А (активирующие мутации кодонов 609, 618 и 620 экзона 10) и у отдельных пациентов с семейным МРЩЖ. Примечательно, что у половины лиц с семейной болезнью Гиршпрунга выявляются различные инактивирующие мутации RET-протоонкогена, которые не приводят к развитию МЭН.

Как уже упоминалось, основным фактором, определяющим прогноз МЭН 2, является МРЩЖ, и единственным радикальным методом его лечения является тиреоидэктомия. До широкого внедрения в практику радиоиммунного анализа крови на содержание гормонов, а именно кальцитонина, тиреоидэктомия выполнялась только при выявлении узла в щитовидной железе, однако в 15–20 % случаев операция уже не была радикальной из-за отдаленных метастазов. Скрининг с исследованием крови на кальцитонин и пентагастриновым тестом позволил снизить эту цифру до 5 % в большинстве случаев, однако смертность у больных МЭН 2Б все равно оставалась высокой, к тому же метод дает определенный процент ложноположительных результатов с последующей неоправданной тиреоидэктомией у здорового члена семьи с МЭН 2. В связи с этим в последние годы принято считать оптимальным подход, согласно которому хирургическая тактика определяется результатами генетического исследования.

Генетическому скринингу должны подвергаться все пациенты с клиническим подозрением на МЭН 2, прямые родственники больных с генетически подтвержденным МЭН 2 и больные со спорадическими МРЩЖ или феохромоцитомой (вероятность выявления МЭН 2 1–7 % и 5–15 % соответственно) с рутинным исследованием 10, 11, 13, 14, 15 и 16 экзонов RET-протоонкогена, а также пациенты с семейной болезнью Гиршпрунга (только экзон 10).

Дети с мутациями в кодонах 883, 918 или 922 и/или синдромом МЭН 2Б относятся к группе наивысшего риска. Отдаленные метастазы МРЩЖ у них нередко выявляются уже на первом году жизни. В связи с этим им показана тиреоидэктомия с удалением центральных лимфоузлов шеи в течение первых 6 месяцев, а желательна — даже через месяц после рождения. У пациентов с мутациями в кодонах 611, 618, 620 и 634 наблюдалось метастазирование МРЩЖ в возрасте 5 лет, в связи с чем у детей с такими мутациями тиреоидэктомия должна быть выполнена не позднее 5-летнего возраста. Операция должна обязательно включать удаление задней капсулы железы, а центральные лимфоузлы шеи целесообразно исследовать только у детей, уже имеющих повышенный уровень кальцитонина. При наличии мутации в кодонах 609, 768, 790, 791, 804 и 891 раннее развитие и метастазирование МРЩЖ встречается значительно реже, поэтому тиреоидэктомия таким пациентам может производиться по традиционным показаниям (кальцитонин и пентагастриновый тест), но многие исследователи считают целесообразным ее обязательное выполнение до наступления 10-летнего возраста.

Взрослым пациентам с впервые диагностированным синдромом МЭН 2 без отдаленных метастазов в кратчайшие сроки должна выполняться тотальная тиреоидэктомия с удалением центральных лимфоузлов шеи. При необходимости удаляют также боковые лимфоузлы и лимфоузлы верхнего средостения. Радикальность операции контролируется с помощью пентагастринового теста, при положительном результате возможно эффективное повторное вмешательство. В случае выявления отдаленных метастазов паллиативная операция (удаление опухоли) показана лишь пациентам с диареей. Эффективная химиотерапия МРЩЖ пока не разработана, к рентгеновскому и другим видам излучения опухоль малочувствительна.

Ежегодный биохимический скрининг на предмет МРЩЖ показан всем больным МЭН 2 как до, так и после хирургического лечения. Что касается скрининга феохромоцитомы, то он должен начинаться сразу после тиреоидэктомии и включать ежегодные биохимические исследования и компьютерную томографию надпочечников каждые 3–5 лет (даже при нормальных лабораторных показателях). Исключение составляют носители мутаций в кодонах 609, 768, val804met и 891, при наличии которых феохромоцитомы до настоящего времени не диагностировались. Тем не менее им также показан регулярный скрининг, но с большими временными интервалами. Биохимический скрининг для выявления гиперпаратиреоза необходим больным с мутациями кодона 634 ежегодно, кодонов 609, 611, 618, 620, 790 и 791 – раз в 2–3 года. У носителей мутаций кодонов 768, val804met и 891 гиперпаратиреоз развивается редко, а при МЭН 2Б (кодона 883, 918 и 922) вообще не наблюдается. Следует помнить, что частота регулярного скрининга при всех вариантах МЭН может увеличиваться в зависимости от конкретного семейного анамнеза.

Общий прогноз заболеваемости МЭН 2 ухудшается в ряду: семейный МРЩЖ > МЭН 2А > МЭН 2Б. У конкретного больного он определяется не столько формой заболевания, сколько своевременностью диагностики, сроками начала и качества лечения, а также полнотой и регулярностью скрининга. Перечисленные факторы не в последнюю очередь зависят от доступности необходимых исследований. Отчасти обнадеживает тот факт, что некоторые пациенты даже с большим количеством метастазов МРЩЖ могут жить в течение многих лет, не испытывая неприятных симптомов.

Помимо классических синдромов множественные новообразования из эндокринных желез наблюдаются при некоторых редких наследственных заболеваниях, которые будут кратко охарактеризованы ниже.

Болезнь Von Hippel-Lindau – аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся с частотой 2–3 случая на 100 000 населения (Hes F. J., Höppener J. W. M., Lips C. J. M., 2003). Характеризуется высокой частотой развития богато васкуляризованных новообразований. Наиболее типичными являются гемангиобластомы сетчатки, спинного мозга и мозжечка, почечно-клеточный рак и феохромоцитомы. Кроме того, встречаются островковоклеточные опухоли поджелудочной железы, опухоли эндолимфатического мешка, кисты и цистаденомы почек, поджелудочной железы, эпидидимиса и широкой связки. Болезнь обусловлена мутацией специфического гена-супрессора опухолей (VHL-ген), вовлеченного в формирование сосудов путем регуляции активности индуцируемого гипоксией фактора-1 α .

Комплекс Carney — крайне редкое аутосомно-доминантное заболевание, до настоящего времени описано немногим более 300 случаев (Stratakis С. А., Kirschner L. S., Carney J. A., 2001). Характеризуется сочетанием новообразований различных эндокринных и неэндокринных органов (первичная пигментная узелковая гиперплазия коры надпочечников, соматотропин- или пролактинпродуцирующая аденома гипофиза, опухоли яичка, аденома или рак щитовидной железы, кисты яичника, реже — псаммоматозная мелатонинсодержащая шваннома, аденома протоков молочной железы и остеохондромиксома). Помимо опухолей у больных часто наблюдаются миксомы сердца и кожи, а также характерные пигментные изменения кожи (лентигиноз) в сочетании с голубыми невусами, пятнами цвета «кофе с молоком» и участками депигментации. Предполагаемая причина заболевания — мутация гена-супрессора опухолей PRKAR1A, локализованного на длинном плече 17 хромосомы, которая выявляется у 40 % больных. Несмотря на аутосомный характер мутации, болезнь заметно чаще передается по женской линии, что связано нарушением фертильности больных мужского пола из-за опухоли яичка.

Синдром Peutz–Jeghers также наследуется аутосомно-доминантно и представляет собой сочетание лентигиноза кожи и слизистых оболочек, множественного гамартomatозного полипоза желудочно-кишечного тракта и сопровождается высоким риском развития рака груди, поджелудочной и щитовидной желез, гонад и шейки матки. Заболевание встречается с частотой 1 : 29 000 — 1 : 120 000. За развитие синдрома ответственна мутация гена LKB1 на коротком плече 19-й хромосомы, который кодирует серинтреонинкиназу.

3.2. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ

По мере накопления клинических наблюдений аутоиммунных заболеваний желез внутренней секреции стало очевидно, что многие из них могут сосуществовать у отдельных пациентов, сочетаясь также с аутоиммунными поражениями неэндокринных органов, и эти сочетания могут иметь определенные закономерности. По-видимому, первое сообщение о подобном случае принадлежит Томасу Аддисону, который в 1855 г. у одного из одиннадцати своих пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью описал идиопатический адреналит и витилиго. И только в 1980 г. М. Нойфельд и Р. М. Близзард ввели термин «аутоиммунный полиэндокринный синдром» (АПС) и разработали его классификацию (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Классификация аутоиммунных полиэндокринных синдромов
(Noefeld M., Blizzard R. M., 1980)

АПС	Аутоиммунные расстройства
I тип	Хронический кандидоз, хронический гипопаратиреоз, аутоиммунная ХНКН (по крайней мере, два заболевания из трех)
II тип	Аутоиммунная ХНКН + аутоиммунное заболевание щитовидной железы и/или сахарный диабет 1 типа (ХНКН присутствует во всех случаях)
III тип	Аутоиммунное заболевание щитовидной железы + другие аутоиммунные болезни (кроме ХНКН, гипопаратиреоза и кандидоза)
IV тип	Два и более органоспецифических аутоиммунных заболевания, не подпадающие под определение АПС I—III типов

Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа (АПС-I) встречается достаточно часто в популяции иранских евреев, Финляндии и Сардинии (1 : 9000, 1 : 14 400 и 1 : 25 000 соответственно), среди лиц других национальностей его распространенность существенно ниже (1 : 80 000 и менее). Соотношение женщин и мужчин в разных источниках варьирует от 0,8 до 2,4 (Betterle С. [et al.], 2002). Преобладают спорадические случаи заболевания, реже наблюдается два или более заболевших среди членов одной семьи.

В 1994 г. на примере нескольких финских семей показана четкая связь АПС-I с генами, локализованными на длинном плече 21-й хромосомы. Позднее был выделен и клонирован специфический ген, получивший название гена аутоиммунного регулятора (AIRE). Он кодирует сложный белок — ядерный фактор транскрипции, и, по-видимому, играет одну из ключевых ролей в формировании иммуноtolерантности. Описаны 42 различные мутации данного гена, наследуемые аутосомно-рецессивно, при этом в разных этнических группах их распространенность неодинакова. В частности, только одна мутация гена AIRE выявлена среди больных АПС-I в еврейской диаспоре Ирана.

АПС-I характеризуется наибольшим количеством всевозможных аутоиммунных расстройств среди других синдромов. Помимо хронического кандидоза, гипопаратиреоза и ХНХН, которые являются обязательными компонентами синдрома и развиваются на протяжении жизни практически у каждого больного, встречаются следующие заболевания и симптомы: 1) другие эндокринопатии — гипергонадотропный гипогонадизм (24–60 %), сахарный диабет 1-го типа (0–12 %), хронический тиреоидит (2–36 %), лимфоцитарный гипопитuitarизм (7 %); 2) аутоиммунные поражения ЖКТ — хронический атрофический гастрит (13–27 %), пернициозная анемия (0–15 %); 3) целиакия, мальабсорбция вследствие кишечной лимфангиэктазии, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, кистозного фиброза, кишечных инфекций, аутоиммунной дисфункции кишечника и дефицита холецистокинина (6–22 %); 4) болезни гепатобилиарной системы — хронический активный гепатит (5–31 %), холелитиаз (44 %); 5) аутоиммунные поражения кожи — витилиго (8–25 %) и гнездная алопеция (13–72 %); 6) ревматические болезни, в том числе синдром Сьогрена (12–18 %); 7) эктодермальная дистрофия (10–52 %) в виде кератоконъюнктивита, дистрофии ногтей и дефектов формирования зубной эмали; 8) иммунологические нарушения — дефицит иммуноглобулина А, поликлональная гипергаммаглобулинемия; 9) приобретенная аспления (изменения в мазке крови в виде телец Жолли, тромбоцитоза, анизоцитоза, пойкилоцитоза, мишеневидных и зернистых клеток); 10) новообразования — эпителиальная карцинома слизистой оболочки рта и пищевода, аденокарцинома желудка; 11) кальцификация базальных ганглиев, барабанных перепонок, субкапсулярная катаракта; 12) васкулиты; 13) нефрокальциноз (возможно, вследствие терапии препаратами витамина D).

Чаще всего первым клиническим проявлением АПС-I становится хронический кандидоз, который развивается, как правило, в детском возрасте (у большинства — до 5 лет) и поражает кожу, язык, ногти и слизистые оболочки. Частота возникновения кандидоза 80–100 %, за исключением иранских евреев, среди которых заболевание встречается только у 17 % больных АПС-I. Причиной развития кандидоза является изолированный дефект Т-клеточного иммунитета к *Candida albicans*. В связи с этим АПС-I по классификации ВОЗ относится к имму-

нодефицитным состояниям. В-клеточный иммунитет и выработка антител, как правило, не нарушены, поэтому случаи системного кандидоза довольно редки.

Первичный гипопаратиреоз в рамках АПС-I развивается также в детском возрасте (обычно до 10 лет) и поражает 70–100 % пациентов и имеет типичную клиническую картину. При проявлении гипопаратиреоза в младенческом возрасте его приходится дифференцировать от генетических болезней, протекающих с агенезией паращитовидных желез (синдромы *Di George*, *Kenney–Caffey* и *Barakat*) и изолированных семейных гипопаратиреозов.

Хроническая недостаточность коры надпочечников у больных АПС-I развивается, как правило, в третью очередь, но также преимущественно в детском или подростковом возрасте (до 15 лет). Гипокортицизмом страдают 22–93 % пациентов. Как и при изолированной ХНКН, заболевание может долгое время протекать скрыто или субклинически, проявляясь неожиданно в стрессовых ситуациях.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа (АПС-II) впервые описан Шмидтом в 1926 г. (синдром Шмидта) и представляет собой сочетание ХНКН с сахарным диабетом 1-го типа и/или аутоиммунной патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит или диффузный токсический зоб), при этом гипокортицизм является обязательным компонентом синдрома у всех больных. Заболевание встречается с частотой 1,4–2,0 на 100 000 жителей и распространено повсеместно. Наблюдается значительное преобладание больных женского пола (2–3,7 : 1). Синдром может развиваться в любом возрасте, но обычно проявляется между 20 и 50 годами жизни, тогда как случаи заболевания в детстве крайне редки.

АПС-II встречается преимущественно sporadически, но достаточно часто наблюдаются семейные формы, наследуемые аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью. Наличие специфического гена, определяющего развитие синдрома, до настоящего времени не доказано. Как и при многих аутоиммунных заболеваниях, риск развития АПС-II связан с некоторыми аллелями главного комплекса гистосовместимости (HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR4).

Основные компоненты АПС-II также имеют тенденцию к проявлению в определенной последовательности. Сахарный диабет 1-го типа, как правило, возникает до формирования ХНКН, в то время как тиреоидная патология может предшествовать (обычно в случае болезни Грейвса), развиваться одновременно или после ХНКН (более характерно для тиреоидита Хашимото). Клиническая картина отдельных заболеваний в составе АПС-II в целом типична. Следует помнить, что присоединение к сахарному диабету ХНКН может сопровождаться снижением массы тела и гипогликемическими состояниями, а развитие на фоне диабета гипотиреоза также иногда приводит к гипогликемическим состояниям, но на фоне увеличения массы тела. На фоне тиреотоксикоза сахарный диабет имеет склонность к декомпенсации с быстрым развитием кетоацидоза, ХНКН при развитии гипертиреоза может прогрессировать.

Кроме упомянутых заболеваний при синдроме Шмидта также могут наблюдаться гипергонадотропный гипогонадизм (4–9 %), витилиго (4,5–11 %), алопеция (1–4 %), аутоиммунный гепатит (4 %), хронический атрофический гастрит с или без развития В₁₂-дефицитной анемии (4,5–11 %) и лимфоцитарный гипопитuitarизм, но в целом распространенность их намного меньше, чем среди больных АПС-I.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром III типа (АПС-III) характеризуется сочетанием одного из вариантов аутоиммунного поражения щитовидной железы и аутоиммунной патологии других эндокринных и неэндокринных органов, за исключением ХНКН, гипопаратиреоза и кандидоза. В первой классификации М. Нойфельда и Р. М. Близзарда было предложено разделение АПС-III на три подтипа (А, В и С) в зависимости от сочетания различных аутоиммунных заболеваний. К настоящему моменту накоплен дополнительный клинический материал, позволивший ряду авторов предложить еще более развернутую классификацию АПС-III (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Варианты аутоиммунного полиэндокринного синдрома III типа

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: тиреоидит Хашимото, идиопатический гипотиреоз, бессимптомный аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия			
+	+	+	+
Сахарный диабет 1-го типа Болезнь Hirata Лимфоцитарный гипопизит Аутоиммунный оофорит	Хронический атрофический гастрит Пернициозная анемия Целиакия Хронические воспалительные заболевания кишечника Аутоиммунный гепатит Первичный билиарный цирроз печени	Витилиго Алопеция Миастения Рассеянный склероз	Системная или дискоидная красная волчанка Смешанное заболевание соединительной ткани Ревматоидный артрит Синдром Сьогрена Синдром Верльгофа Антифосфолипидный синдром Васкулиты
3А	3В	3С	3D

К *аутоиммунному полиэндокринному синдрому IV типа* (АПС-IV) относят случаи полиэндокринной недостаточности иммунного генеза, не соответствующие критериям первых трех синдромов. Как показывает практика, все 100 % пациентов с АПС-IV имеют ХНКН или антитела к клеткам коры надпочечников, состав других аутоиммунных заболеваний может варьировать. К этому диагнозу всегда подходят «методом исключения», тщательно обследуя больных на предмет явного или скрытого инсулинзависимого диабета, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, гипопаратиреоза и кандидоза, наличие которых позволило бы отнести пациента к АПС-I или АПС-II.

В крови больных аутоиммунными полиэндокринными синдромами выявляется большое количество антител к различным органспецифическим антигенам. В различных серологических реакциях могут быть выявлены антитела к клеткам коры надпочечников и их ферментам (17 α - и 21-гидроксилаза), к стероид-продуцирующим клеткам гонад, к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, к печеночно-почечным микросомальным антигенам (цитохром P450 CYP 1A2 и CYP 2A6), к тирозингидроксилазе (гнездная алопеция), к меланоцитам (витилиго), к островковым клеткам поджелудочной железы, их ферменту глутаматдекарбоксилазе, так называемому второму островковоклеточному антигену и инсулину, к обкладочным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла, к ретикулину и эндомиозию (целиакия), к триптофангидроксилазе (аутоиммунная желудоч-

но-кишечная дисфункция), к декарбоксилазе ароматических L-аминокислот (гепатит, витилиго, диабет). До настоящего времени не найдены лишь специфические антитела к клеткам паращитовидных желез, однако аутоиммунный характер их поражения при АПС-I не вызывает сомнений.

Показано, что появление специфических антител может и, как правило, предшествует клиническому проявлению аутоиммунного поражения того или иного органа, подчас предвосхищая его симптомы на многие годы. Нередки ситуации, когда клинически выраженным оказывается аутоиммунное заболевание одной из эндокринных желез, но выявляются антитела к антигенам также и других органов. В этих случаях говорят о неполном варианте одного из АПС. Некоторые авторы предлагают называть такие варианты субклиническими, а наличие одних лишь антител к разным эндокринным железам без клинических симптомов — латентными вариантами АПС. Полагают, что частота неполных АПС может существенно превышать частоту развернутых синдромов.

При гистологическом исследовании пораженных эндокринных желез всегда обнаруживается мононуклеарная инфильтрация, свидетельствующая об аутоиммунном воспалении, часто с последующим склерозом и атрофией железы.

Основным направлением лечения больных с АПС является заместительная терапия, которая проводится по общим принципам. До назначения препаратов тиреоидных гормонов по поводу гипотиреоза должна быть в обязательном порядке исключена, либо полностью компенсирована ХНХН во избежание аддисонического криза. При наличии кандидоза показано курсовое назначение противогрибковых препаратов (кетоконазол, итраконазол), что в большинстве случаев позволяет бороться с поражением ногтей и кожи, однако кандидоз слизистых оболочек с трудом поддается лечению.

Этиотропная терапия полиэндокринопатий не разработана. Как и при многих других генетически обусловленных заболеваниях, пациентам с доказанной наследственной природой полиэндокринного синдрома и членам их семей надо рекомендовать генетическое консультирование, которое имеет целью предупредить о высокой вероятности рождения потомства с тяжелой полиорганной патологией.

Литература

Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // *Endocrine Reviews*. — 2002. — Vol. 23. — № 3. — P. 327–364.

Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., [et al.]. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — Vol. 86. — № 12. — P. 5658–5671.

Hes F. J., Höppener J. W. M., Lips C. J. M. Pheochromocytoma in Von Hippel–Lindau disease // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2003. — Vol. 88. — № 3. — P. 969–974.

Stratakis C. A., Kirschner L. S., Carney J. A. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — Vol. 86. — № 9. — P. 4041–4046.

Глава 4. БОЛЕЗНИ ЯИЧНИКОВ

4.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЯИЧНИКОВ

4.1.1. Краткие анатомические сведения

Яичники (*ovarii*) — парные овоидной формы железы длиной $2,9 \pm 0,2$ см, шириной $2,8 \pm 0,4$ см и толщиной $1,9 \pm 0,5$ см, масса которых варьирует от 5 до 10 г. Они располагаются между листками широкой связки матки, с которой связаны посредством короткой брыжейки (*mesovarium*), и свободно выступают в брюшную полость. С маткой яичник связан собственной связкой (*lig. ovarii proprium*), тянущейся от маточного конца яичника к латеральному углу матки. К верхнему трубному концу яичника прикрепляется наиболее крупная из бахромок маточной трубы (*fimbria ovarica*), а также треугольной формы складка брюшины — подвешивающая связка яичника (*lig. suspensorium ovarii*), с помощью которой он фиксируется к боковой стенке таза. Через эту связку проходят яичниковые сосуды и нервы.

Яичники покрыты зародышевым покровным эпителием (видоизмененным мезотелием, образованным одним слоем кубических клеток с многочисленными микроворсинками), под которым находится слой плотной соединительной ткани — белочная оболочка. Последняя вместе с соединительной тканью и расположенными в ней веретеновидными фибробластами и фиброцитами составляет строуму яичника. Яичник состоит из периферически лежащего широкого коркового слоя и небольшого центрально расположенного мозгового вещества. Мозговое вещество содержит крупные извитые сосуды, нервы и хилусные клетки. Хилусные клетки, расположенные в области ворот яичника в виде скоплений вокруг капилляров и нервных волокон, сходны с клетками Лейдига яичка. В области ворот яичника находятся остатки трубчатых структур первичной почки и так называемые мозговые тяжи, являющиеся гомологами семенных канатиков яичка.

Фолликулы яичника погружены в строуму. Различают примордиальные, первичные и вторичные преантральные, третичные антральные и предовуляторные (зрелые третичные или граафовы) фолликулы.

В яичнике новорожденной девочки имеется огромное число примордиальных фолликулов (приблизительно $2 \cdot 10^6$). Они располагаются в виде скоплений под белочной оболочкой и состоят из мелкого (25—30 мкм) первичного ооцита, окруженного одним слоем уплощенных фолликулярных клеток. Поверхности

ооцита и фолликулярных клеток гладкие и тесно прилегают друг к другу. Основная масса примордиальных фолликулов претерпевает атретические изменения, и к пубертатному периоду их число составляет 400 000—500 000. Лишь небольшая часть из них (около 300) в репродуктивном возрасте проходит полный цикл от примордиального через стадии преантрального и антрального до предовуляторного и овулирует.

Первичные преантральные фолликулы состоят из первичного ооцита, окруженного одним слоем кубических или призматических фолликулярных клеток. Ооцит увеличивается за счет ооплазмы, в которой нарастает содержание оргanelл. Появляется прозрачная оболочка (*zona pellucida*), имеющая вид бесструктурного слоя между ооцитом и фолликулярными клетками. Она состоит из гликопротеинов, вырабатываемых ооцитом, и выполняет ряд важных функций: способствует взаимному обмену веществ между ооцитом и фолликулярными клетками, препятствует полиспермии, обеспечивает видоспецифичность оплодотворения, защищает эмбрион до момента имплантации. Первичные преантральные фолликулы могут обнаруживаться в яичниках еще до полового созревания.

Вторичные преантральные фолликулы характеризуются наличием первичного ооцита, окруженного многослойной (2—8 слоев) оболочкой из митотически делящихся фолликулярных клеток. Именно на этой стадии начинается гормонозависимый рост фолликулов. Так как деление фолликулярных клеток происходит под влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), вторичные фолликулы обнаруживаются в яичниках лишь с наступлением полового созревания. Прозрачная оболочка утолщается, в нее проникают микроворсинки ооцита, которые контактируют с отростками фолликулярных клеток. Базальная мембрана между фолликулярными клетками и окружающей стромой утолщается и образует соединительнотканную оболочку (теку) фолликула. Она разделяется на два слоя: внутренний (*teca interna*) и наружный (*teca externa*). Во внутреннем слое формируется обширная капиллярная сеть, и его клетки под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ) видоизменяются, превращаясь в секреторные стероидпродуцирующие клетки.

Третичные, или антральные, фолликулы формируются из вторичных, преантральных, в результате секреторной деятельности фолликулярных клеток. Фолликулярная жидкость накапливается в расширенных межклеточных промежутках, образуя мелкие полости внутри фолликулярной оболочки, которые, сливаясь, формируют полость фолликула. Рост ооцита прекращается (его диаметр достигает 125—150 мкм), тогда как фолликул продолжает расти. В антральном фолликуле ооцит располагается эксцентрично в составе так называемого яйценосного бугорка (*cumulus oophorus*), который выступает в полость фолликула. Удлиненные отростки фолликулярных клеток, связанные с прозрачной оболочкой, образуют лучистый венец (*corona radiata*). Эти клетки будут сопровождать ооцит после овуляции. Преовуляторный фолликул по своей морфологии сходен с антральным, но характеризуется более крупными размерами (18—22 мм).

Фолликулярная жидкость имеет сходный с плазмой крови состав, содержит большое количество половых стероидных гормонов, гонадотропинов, пролактина. В зрелом фолликуле высокое содержание эстрадиола (в 1000 раз превышающее его уровень в крови) сочетается с низким содержанием андрогенов, тогда как в атретических фолликулах наблюдается обратное соотношение. Фолликулярная жидкость предовуляторного фолликула содержит также окситоцин и ва-

зопрессин в концентрациях, в 30 раз превышающих их уровень в крови, простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$; протеолитические ферменты, участвующие в процессе овуляции.

Рост фолликула от покоящегося примордиального до предовуляторного занимает примерно 85 сут. Под воздействием ФСГ в конце лютеиновой фазы менструального цикла формируется пул антральных фолликулов. На 5-й день менструального цикла при размерах фолликулов 5–10 мм происходит селекция доминантного фолликула. Уровень ФСГ в крови постепенно возрастает до 5–6-го дня менструального цикла, после чего несколько снижается вплоть до повышения одновременно с предовуляторным выбросом ЛГ. Снижение уровня ФСГ в середине фолликулярной фазы не влияет на дальнейшее развитие доминантного фолликула, но, вероятно, способствует атрезии других фолликулов. Тот фолликул, который сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола в условиях сниженного уровня ФСГ в крови, становится доминантным. Этот механизм принято называть девиацией. В процессе девиации происходит переход с ФСГ-зависимого роста фолликулов на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост. В процессе фолликулогенеза большую роль играет эпидермальный фактор роста (ЭФР), оказывающий мощное антиапоптотное действие. В мелких антральных фолликулах имеется высокая концентрация ЭФР. Выработка ЭФР резко снижается при достижении фолликулом 5–6 мм в диаметре. В то же время усиливается синтез и влияние инсулиноподобных факторов роста (ИПФР I и II). Их роль заключается в стимуляции деления гранулезных клеток, дальнейшей их дифференцировки и сенсбилизации к действию ФСГ (Чернуха Г. Е., Сметник В. П., 1996).

Овуляция – разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом из него ооцита, окруженного лучистым венцом, как правило, происходит на 14-й день 28-дневного менструального цикла спустя 24–36 ч после начала овуляторного повышения уровня ЛГ в крови. Непосредственно перед овуляцией начинается созревание первичного ооцита, сопровождающееся возобновлением деления. При первом делении созревания образуется вторичный ооцит с диплоидным содержанием ДНК. Вторичный ооцит сразу вступает во второе деление созревания, которое блокируется в метафазе, и выходит из фолликула.

Вследствие дифференцировки клеток гранулезы и теки овулировавшего фолликула под преимущественным влиянием ЛГ формируется желтое тело. Развитие желтого тела включает 4 стадии: 1) пролиферацию и васкуляризацию (активное размножение клеток гранулезы и теки с вращением капилляров); 2) стадию железистого метаморфоза (образование зернистых лютеоцитов из гранулезных клеток и тека-лютеоцитов из внутренней теки); 3) стадию расцвета (активная функция желтого тела); 4) стадию обратного развития (дегенеративные изменения лютеоцитов с замещением плотным соединительнотканью рубцом).

В процессе атрезии фолликулов всех стадий развития большое значение имеет апоптоз – программированная клеточная гибель под воздействием собственного лизосомального аппарата. В клетках гранулезы и теки атретических фолликулов наблюдается экспрессия FAS-антигена, который связывает на поверхности клетки лиганд, запускающий механизм клеточной гибели. Мелкие (примордиальные, первичные преантральные) фолликулы, подвергаясь атрезии, полностью разрушаются и бесследно замещаются соединительной тканью. При

атрезии крупных (вторичных и третичных) фолликулов гибнут гранулезные клетки и ооцит, а клетки внутренней теки разрастаются, образуя эпителиоидные тяжи, похожие на тека-лютеоциты, активно синтезирующие стероидные гормоны (преимущественно эстрогены).

Возрастные изменения в яичниках связаны с истощением фолликулярного аппарата в результате постоянного процесса атрезии фолликулов всех стадий. Приблизительно к 50 годам количество фолликулов снижается до критического уровня (1000—1500), что приводит к абсолютной гипоестрогемии и прекращению менструаций. В строме нарастает содержание хилусных клеток. В дальнейшем фолликулы полностью исчезают на фоне разрастания соединительной ткани (склероза).

Кровообращение в яичниках обеспечивается яичниковыми артериями, отходящими от аорты, и яичниковыми ветвями маточных артерий. До вхождения в ворота яичника эти артерии анастомозируют между собой и вместе с гомологичными венами составляют внешнюю сосудистую систему яичника. Внутренняя сосудистая система формируется артериями и венами в ткани паренхимы яичников. Сосуды, проходя через мозговой слой яичника, направляются к периферическому корковому слою. Пройдя через толщу коркового слоя, они формируют разветвленную капиллярную сеть вокруг фолликулов. Циклические изменения васкуляризации и гемодинамики наиболее выражены во внутренней сосудистой системе яичников (Ковальский Г. Б. [и др.], 1996; Redmer D., Reynolds L., 1996).

Существование многочисленных внутрияичниковых анастомозов между сосудами мозгового и коркового вещества позволяет с большой эффективностью изменять кровоснабжение отдельных фолликулов в течение менструального цикла, обеспечивая их адекватное функционирование. Примордиальные фолликулы еще не имеют собственного сосудистого русла. Начало формирования в теке системы кровоснабжения отмечается на стадии перехода первичных фолликулов во вторичные и связано с ФСГ-зависимым ростом фолликула. В *teca externa* растущего фолликула формируется наружное капиллярное сплетение, в *teca interna* — внутреннее капиллярное сплетение.

Развитие доминантного фолликула сопровождается образованием многочисленных новых сплетений капилляров и расширением уже имеющихся. Их прогрессивное формирование происходит в соединительнотканном слое фолликула. Сосудистая сеть, образовавшаяся вокруг доминантного фолликула, позволяет аккумулировать большое количество гонадотропинов из циркуляции, что способствует прогрессивному росту этого фолликула, тогда как другие фолликулы из группы подвергаются атрезии.

Расширение сосудов яичника и капилляров вокруг доминантного фолликула сопровождает начало овуляторного процесса. За несколько часов до овуляции капилляры, окружающие фолликул, начинают проникать сквозь слой гранулезных клеток. После овуляции происходит пролиферация сосудов теки и васкуляризация слоя гранулезных клеток, которые в дальнейшем образуют желтое тело. Ко времени расцвета желтого тела в нем имеется максимально развитая система микроциркуляции, представленная многослойной сетью синусоидальных капилляров без мышечных стенок. При инволюции желтого тела на 25—27-й день менструального цикла площадь сечений капилляров уменьшается в среднем на 50 % по сравнению с периодом зрелого желтого тела. В процессе атрезии фолликулов также уменьшается их сосудистая сеть. Происходит расширение и стаз

в капиллярах и постепенное увеличение перикапиллярных пространств. Затем наступает полное закрытие просвета сосудов фрагментами различных клеток (эндотелиоцитов, клеток крови). По мере угасания репродуктивной функции снижается плотность сосудистой сети яичников.

4.1.2. Эмбриогенез яичников

В формировании яичников принимают участие все три зародышевых листка — энтодерма, эктодерма и мезодерма. Закладка половых желез происходит в первые недели внутриутробной жизни. На 20–21-й день в торако-люмбальном отделе нефротома формируются гонадные валики — зачатки гонад. Они расположены на задней стенке брюшной полости (целома) и связаны с медиальной поверхностью первичной почки (вольфова тела или мезонефроса). Целомический эпителий половых складок дает начало парамезонефральным (мюллеровым) протокам, которые проходят параллельно вольфовым протокам. Первичные половые клетки (гоноциты) образуются в стенке желточного мешка (внезародышевая энтодерма) и затем на 5-й неделе эмбрионального развития мигрируют в гонадные валики. До 45–50-го дня эмбриогенеза зачатки гонад не имеют половой дифференцировки и идентичны у эмбрионов обоих полов. Они состоят из пролиферирующего многослойного эпителия (корковое вещество), мезенхимального ядра (мозговое вещество) и мигрировавших в гонады первичных половых клеток.

Половая дифференцировка индифферентных гонад начинается на 8-й неделе внутриутробного развития. Пол генетически детерминирует Y-хромосома, в частности ген SRY, относящийся к семейству ДНК-регуляторных генов Sox. Ген SRY кодирует регуляторный фактор TDF (фактор, детерминирующий развитие яичек), локализующийся в коротком плече Y-хромосомы. При отсутствии TDF фактора Y-хромосомы гонадные валики развиваются как яичники. Для формирования яичников необходимо наличие двух X-хромосом. Ген, индуцирующий развитие яичника, локализуется в длинном плече X-хромосомы, где установлена так называемая «критическая» зона ($X_{13}-X_{26}$), интактность которой в обеих X-хромосомах необходима для нормального развития яичников. Под его влиянием гоноциты превращаются в оогонии, локализующиеся в корковом слое, который в гонадах эмбрионов женского пола получает преимущественное развитие. Мозговой слой яичника атрофируется и сохраняется только в основании гонады у ворот яичника, через которые в него проникают сосуды и нервы. Формирование внутренних и наружных половых органов по женскому типу идет автономно, без участия гормонов яичников. При отсутствии антимюллерова фактора мюллеров проток развивается в маточные трубы, матку и верхнюю треть влагалища. Вольфов проток при отсутствии влияния тестостерона и дигидротестостерона дегенерирует.

Половые клетки (оогонии) проходят несколько стадий, в течение которых осуществляется и мейоз: размножение, рост, созревание. Оогонии в развивающихся яичниках интенсивно размножаются путем митотического деления. С началом мейоза они превращаются в ооциты первого порядка. К 7-му месяцу внутриутробного развития их число достигает 10 млн. На этом этапе развития стадия размножения заканчивается, ооциты первого порядка в профазе I мейотического деления приобретают оболочку из гранулезных клеток мезенхимального про-

исхождения (примордиальные фолликулы) и вступают в длительный период покоя вплоть до полового созревания. К моменту рождения число примордиальных фолликулов редуцируется до 1–2 млн.

4.1.3. Биосинтез, транспорт и деградация гормонов

Стероидпродуцирующими клетками яичников являются гранулезные клетки, выстилающие полость фолликула, клетки внутренней теки, лютеоциты желтого тела, стромальные и интерстициальные тека-клетки, а также хилусные клетки. В течение одного менструального цикла под меняющимся воздействием гонадотропинов гипофиза эти клетки способны секретировать эстрогены, андрогены, прогестерон и различные промежуточные продукты биосинтеза стероидов. Процесс биосинтеза половых стероидных гормонов в яичниках завершается образованием эстрадиола, менее биологически активных фракций эстрогенов — эстрона и эстриола, тестостерона и прогестерона. Клетки гранулезы и тека-клетки синергично участвуют в синтезе эстрогенов (Йен С., Даффе Р., 1998).

Тека-клетки обладают большей способностью к биосинтезу стероидов, чем гранулезные клетки, в которых преимущественно происходит ароматизация C_{19} -стероидов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены под воздействием ФСГ. Тека-клетки являются мишенью для ЛГ и основным источником C_{19} -стероидов. Как только доминантный фолликул увеличивается, он становится основным источником эстрогенов. В лютеиновую фазу эстрадиол синтезируется желтым телом, преимущественно в лютеинизированных тека-клетках (тека-лютеоцитах). Эстрон, секретлируемый в течение всего менструального цикла, попадает в кровь из нескольких источников. Эстрадиол и эстрон являются взаимопревращающимися веществами, и 15 % эстрадиола преобразуется в эстрон.

Другим источником эстрогена является андростендион, трансформирующийся в эстрон под влиянием фермента ароматазы в жировой ткани. Эстриол является производным эстрогена и эстрадиола. Прогестерон, присутствующий в крови в течение всего менструального цикла, секретруется яичниками и корой надпочечников, причем в фолликулярную фазу каждая железа обеспечивает 50 % секреции прогестерона. После овуляции лютеинизированные гранулезные клетки становятся основным источником прогестерона. Синтез андрогенов осуществляется тека-клетками фолликула и стромальными тека-клетками, причем стромальные клетки синтезируют преимущественно тестостерон, а фолликулярные — андростендион. Хилусные клетки, расположенные в мозговом слое в области ворот яичника, также секретуют андрогены.

Биосинтез стероидных гормонов в яичниках осуществляется из общего предшественника — холестерина, из которого образуется прегненолон, занимающий центральное место в биосинтезе всех стероидных гормонов. Начиная с прегненолона возможны два биосинтетических пути — это Δ^5 и Δ^4 -пути. Первый включает в себя последовательное образование прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, андростендиона; второй протекает через синтез прогестерона. В фолликуле преобладает Δ^5 -путь (синтез эстрогенов), в желтом теле — и Δ^4 -путь (синтез прогестерона и эстрадиола). Ароматизация C_{19} -стероидов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон соответственно) проходит через 19-гидроксилирование и дегидрирование под воздействием ФСГ-зависимой ароматазы в гранулезных клетках фолликулов.

На скорость поступления половых гормонов в клетки влияют специфические белки-носители, связывающие стероидные гормоны и препятствующие их диффузии в ткани. Такую функцию выполняют глобулин, связывающий половые стероидные гормоны, кортизолсвязывающий глобулин (транскортин) и альбумин. 97–98 % тестостерона циркулирует в крови в связанном с глобулином состоянии. Только свободный тестостерон обладает биологической активностью. В клетках-мишенях тестостерон восстанавливается 5 α -редуктазой цитозоля с образованием дигидротестостерона, который связывается с цитозольными рецепторами клетки.

Тестостерон и андростендион метаболизируют до 17-кетостероидов и выделяются с мочой в виде андростерона и этиохинолона, составляющих около 40 % всех экскретируемых кетостероидов. Тестостерон экскретируется с мочой преимущественно в виде глюкуронида. Еще одним стероидом, содержащимся в моче, является эпитестостерон, являющийся 17 α -гидроксиэпимером тестостерона. Он не обладает биологической активностью и синтезируется только в яичниках. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат не имеют специфических стероидсвязывающих белков, но они способны связываться с альбумином крови. Эти стероиды, в незначительном количестве синтезируемые яичниками и в большей степени надпочечниками, в основном преобразуются в тестостерон. Более 98 % эстрадиола циркулирует в крови в связанном состоянии. Он слабее, чем тестостерон, связывается с глобулином, $\frac{2}{3}$ его связывается с альбумином.

Эстрадиол, наиболее активный эстроген периферической крови, быстро трансформируется в эстрон и сульфат эстрона с меньшей биологической активностью. Основные пути метаболизма эстрадиола представлены 2- и 16-гидроксилированием с образованием конечных продуктов в виде 2-метоксиэстрона и эстриола. Эти соединения, обладающие слабой гормональной активностью, выделяются с мочой. Большая часть прогестерона находится в крови в связанном состоянии: с альбумином, тироксинсвязывающим глобулином и, в основном, с транскортином. Период биологической полужизни прогестерона в циркуляции очень короткий, и он быстро удаляется из циркуляции. Две трети прогестерона метаболизирует в печени. Метаболит прогестерона 20 α -дигидропрогестерон обладает низкой биологической активностью.

Основной путь метаболизма прогестерона и дигидропрогестерона – превращение в прегнандиол, который выделяется с мочой в виде моноглюкозидуронидата. 17-гидроксипрогестерон, участвующий в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов, синтезируется из прогестерона корой надпочечников и яичниками. Он циркулирует в крови в свободном или связанном с альбумином и транскортином состоянии. Период полужизни 17-гидроксипрогестерона составляет несколько минут. Он метаболизируется в печени и выделяется с мочой в виде прегнантриола.

4.1.4. Биологическое действие половых стероидных гормонов

Стероидные гормоны поступают в клетки путем простой диффузии, интенсивность которой зависит от содержания свободных гормонов в крови. В цитоплазме гормонально-чувствительной клетки стероидные гормоны связываются с белками (цитозольными рецепторами), обладающими к ним высокой аффинностью (сродством). Концентрация рецепторов в ткани определяет ее чувстви-

тельность к гормону. Стероидные рецепторы представляют собой белки с молекулярной массой около 2×10^6 Да. Связывание стероидного гормона с рецептором вызывает конформационные изменения последнего, образовавшийся гормонорецепторный комплекс связывается с негистонными белками хроматина. Это ведет к стимуляции специфической РНК-полимеразы, образованию информационной РНК и последующему синтезу рибосомами белков, необходимых для роста и функционирования клетки.

Рецепторы к половым стероидным гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, уретре, мочевом пузыре, клетках мышц тазового дна, сердца и артерий, в коже и ее производных, костной и жировой ткани, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы, в молочных железах. Содержание рецепторов эстрадиола в гипофизе определяет чувствительность клеток аденогипофиза к эстрогенам, т. е. способность отвечать торможением или стимуляцией выделения ФСГ и ЛГ. В яичниках эстрадиол стимулирует деление и дифференцирование гранулезных клеток, вызывая быстрый экспоненциальный рост доминантного фолликула.

Надпочечниковые андрогены, периферические и яичниковые эстрогены имеют существенное значение в увеличении росто-весовых показателей в пубертатном периоде. Относительно медленный темп роста в допубертатный период сменяется ростовым спуртом, приходящимся на год, предшествующий менархе (обычно в 10–12 лет). За этот год рост может увеличиться на 8–11 см. В период полового созревания наряду с удлинением трубчатых костей происходит увеличение ширины и объема таза, который постепенно приобретает характерное женское строение. Половые стероидные гормоны способствуют закрытию эпифизарных зон роста трубчатых костей. Становление стойкого овуляторного цикла сопровождается закрытием «зон роста» трубчатых костей и прекращением увеличения размеров тела в длину. Действие эстрогенов на костную ткань опосредовано рецепторами к эстрогенам остеобластов, связываясь с которыми эстрогены усиливают их образование. В то же время эстрогены способствуют усилению абсорбции кальция костной тканью. Прогестерон оказывает антирезорбтивное действие, стимулируя рецепторы остеобластов и блокируя рецепторы этих клеток к глюкокортикоидам.

Выраженные изменения под воздействием половых стероидных гормонов происходят в строении и функции эндометрия. В течение менструального цикла в эндометрии наблюдается последовательная смена четырех фаз: пролиферации, секреции, десквамации (менструации) и регенерации. Фазы регенерации (до 4-го дня менструального цикла) и пролиферации (5–14-й день) протекают под возрастающим влиянием эстрогенов, которые выделяются растущим доминантным фолликулом (фолликулярная фаза). Происходит эпителизация поверхности полости матки, затем усиленный рост эндометрия за счет пролиферативных процессов в его эпителии и строме с образованием структурно оформленных, но функционально неактивных маточных желез, и формированием спиральных артерий. Для фазы секреции (15–28-й день цикла) характерна активная секреторная деятельность желез эндометрия, появление предецидуальных клеток, содержащих гликоген, интенсивный рост и закручивание спиральных артерий, расширение капилляров компактного слоя и превращение их в синусоиды.

Эти изменения в эндометрии происходят под влиянием прогестерона, вырабатываемого в возрастающем количестве желтым телом (лютеиновая фаза). Это

состояние эндометрия оптимально для имплантации эмбриона. С регрессом желтого тела происходит резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона в крови, что вызывает спазм спиральных артерий и некротические изменения в функциональном слое эндометрия. Последующее расширение сосудов приводит к излитию крови через их поврежденную стенку в строму эндометрия. Происходит отторжение (десквамация) некротизированного и пропитанного кровью функционального слоя эндометрия.

Эстрогены и прогестерон вместе с пролактином осуществляют регуляцию роста, развития и функционирования молочных желез. В первой фазе пубертатного развития (до менархе) на развитие молочных желез влияют в основном эстрогены. Они ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани. Во второй фазе пубертатного периода прогестерон отвечает за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении менструального цикла отражаются на состоянии молочных желез.

В фолликулярной фазе под воздействием эстрогенов происходит клеточная пролиферация в конечной протоково-дольчатой структуре молочных желез. Прогестерон играет основную роль в стимуляции дольчато-альвеолярного развития. В лютеиновую фазу цикла отмечается максимальная пролиферация эпителиальных клеток с усилением митотической активности, отчетность стромы, увеличение кровенаполнения и объема молочных желез. В конце лютеиновой фазы пик митозов сменяется апоптозом.

Воздействие эстрогенов на слизистые оболочки (влагалища, уретры и др.) проявляется созреванием многослойного плоского эпителия, характеризующимся увеличением количества поверхностных клеток, накоплением гликогена. Эстрогенная недостаточность приводит к развитию атрофических изменений в слизистых. Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в клетках соединительной ткани поперечнополосатых мышц тазового дна и круглых маточных связок обеспечивают действие стероидных гормонов на эти структуры и поддержание их нормального тонуса.

В фибробластах кожи имеются эстрогенные и андрогенные рецепторы. Половые стероидные гормоны оказывают прямое воздействие на соединительную ткань кожи. Эстрогены повышают внутриклеточное содержание жидкости, образование коллагена и соединительной ткани, обеспечивают нормальный рост и трофику волос и ногтей. Андрогены плазмы и дигидротестостерон усиливают функциональную активность сальных желез и волосяных фолликулов, приводя к повышению сальности кожи и стимулируя рост волос.

4.1.5. Гипоталамо-гипофизарно-оварияльная система

Аркуатное ядро гипоталамуса является местом продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадолиберина), представляющего собой декапептид. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности гонадотрофов гипофиза, гонадолиберин стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ. Тубероинфундибулярная система гипоталамуса секретирует дофамин, тормозящий секрецию пролактина гипофизом.

Гонадотрофами передней доли гипофиза секретируется два гонадотропных гормона: ЛГ и ФСГ. Они являются гликопротеидными гормонами с молекуляр-

ной массой около 24 000 Да. Как и другие гликопротеидные гормоны, они состоят из двух ковалентно связанных субъединиц: α и β , причем их специфические свойства определяются β -субъединицей, тогда как α -субъединица идентична у ЛГ, ФСГ, ТТГ и хорионического гонадотропина.

Гонадотропины регулируют фолликулогенез и стероидогенез в яичниках. ФСГ стимулирует рост фолликула, пролиферацию гранулезных клеток, под его влиянием увеличивается содержание ароматаз и усиливается ароматизация андрогенов в эстрогены в гранулезных клетках фолликула. ФСГ-зависимый синтез рецепторов к ЛГ позволяет включаться стимулированному ЛГ синтезу эстрадиола через рецепторы к ЛГ в клетках фолликула. Повышение выработки ЛГ гипофизом вызывает увеличение синтеза эстрадиола в клетках гранулезы, ускорение трансформации холестерина в прегненолон и стимулирование синтеза андрогенов в клетках теки яичника. Под контролем ЛГ находится также овуляция и синтез прогестерона желтым телом.

Лактотрофами гипофиза секретируется пролактин — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 22 000 Да. Пролактин является секреторным гормоном молочных желез и довольно слабо влияет на стероидогенез в яичниках. Если синтез ЛГ и ФСГ преимущественно стимулируется гипоталамусом, то пролактин находится под его ингибирующим влиянием. Около 90 % секреции пролактина происходит дофамином, синтезируемым в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса. Синтез дофамина происходит в нервных окончаниях, примыкающих к портальным капиллярам, доставляющим синтезированный дофамин в портальную систему гипофиза. Многие полипептидные соединения (окситоцин, опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный полипептид и др.), модулируя действие дофамина на лактотрофы, усиливают секрецию пролактина гипофизом.

Другими эндогенными стимуляторами секреции пролактина являются гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин. Прямое стимулирующее действие на лактотрофы оказывает тиролиберин. Эстрогены являются мощным физиологическим стимулятором секреции пролактина гипофизом. Их стимулирующее влияние связано с уменьшением числа дофаминовых рецепторов в лактотрофах гипофиза. Как и другие гормоны передней доли гипофиза, пролактин секретируется в импульсном режиме (приблизительно один импульс в 90 мин). В ночные часы вместе с увеличением амплитуды импульсной секреции возрастает средний уровень пролактина в крови. Наиболее низкое содержание пролактина в крови приходится на 9–12 ч дня.

Секреция гонадотропинов гипофизом регулируется также ингибином яичникового происхождения. В гранулезных клетках фолликулов образуется белковый гормон ингибин, избирательно тормозящий секрецию ФСГ гипофизом. Различают малоактивный одноцепочечный про- α ингибин и два высокоактивных димерных ингибина: ингибин- β -А (ингибин А) и ингибин- β -В (ингибин В) с примерно одинаковой молекулярной массой (32 000 Да). Основным ингибином, синтезируемым антральными фолликулами, является ингибин В; доминантный фолликул и желтое тело синтезируют ингибин А.

В контроле секреции гонадолиберина принимают участие нейротрансмиттеры: дофамин, норадреналин и серотонин. Стимулирующим действием обладает норадреналин, тогда как дофамин и серотонин оказывают тормозящее действие на секрецию гонадолиберина. Эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины,

энкефалины, динорфины), действуя на рецепторы пре- и постсинаптических мембран гонадолиберинсекретирующих нейронов, тормозят продукцию нейрого르몬а непосредственно в аркуатных ядрах гипоталамуса. Так, β -эндорфин (С-концевой фрагмент β -липотропного гормона) наряду с другими опиоидными пептидами уменьшает частоту импульсной секреции гонадотропинов и стимулирует секрецию пролактина. Он не оказывает прямого действия на гонадотрофы и лактотрофы гипофиза. Его влияние на секрецию гонадотропинов и пролактина реализуется через моноаминергическую систему гипоталамуса.

Опиоидная система является важным звеном механизма обратной связи, посредством которого половые стероиды модулируют секрецию гонадотропинов. Тормозящее действие опиоидов реализуется в условиях высокого уровня эстрогенов в крови, через опиоидную систему прогестерон уменьшает частоту и одновременно увеличивает амплитуду импульсов ЛГ в лютеиновую фазу цикла. Секреция β -эндорфина стимулируется кортиколиберином и тормозится соматостатином и окситоцином. Содержание β -эндорфина в крови подвержено циркадным изменениям с наибольшим уровнем между 4 и 10 ч и с наименьшим — между 22 и 3 ч. Среднее содержание гормона в крови здоровых женщин составляет около 3,5 пкмоль/л. Имеется некоторое повышение уровня β -эндорфина в преовуляторный период и в лютеиновую фазу цикла. Уровень β -эндорфина в крови закономерно повышается при физиологических и патологических состояниях, сопровождающихся гиперпродукцией АКТГ.

Гипоталамо-гипофизарно-овариальная система функционирует по принципу отрицательной и положительной обратной связи. Выделяют длинную, короткую и ультракороткую петли обратной связи. Механизм отрицательной обратной связи проявляется тормозящим действием половых стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов, на секрецию гонадолиберина гипоталамусом (длинная петля). Снижение эстрадиола в крови ниже 100 пкмоль/л в результате, например, овариоэктомии или разрушения фолликулярного аппарата яичников приводит к резкому повышению гонадотропинов в крови. Примером короткой петли отрицательной обратной связи является снижение секреции гонадолиберина гипоталамусом под воздействием гонадотропинов.

Наряду с этим существует ультракороткая обратная связь, когда избыток гормона тормозит его же секрецию. Принципиальным свойством саморегулирующейся гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы является функционирование так называемой положительной обратной связи между яичником и гипофизом, когда повышение уровня эстрогенов не тормозит, а стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом.

Положительная и отрицательная обратные связи функционируют одновременно. Положительная обратная связь начинает работать при повышении уровня эстрадиола в крови до 500—800 пкмоль/л обычно на 12-й день менструального цикла и функционирует в течение 2 дней. Механизм положительной обратной связи является необходимым условием роста доминантного фолликула. Именно с ним связан овуляторный пик гонадотропинов и овуляция. Положительная обратная связь реализуется на уровне гипофиза, отрицательная — на уровне гипоталамуса.

Секреция гонадотропинов гипофизом носит дискретный характер в соответствии с цирхоральным (почасовым) ритмом секреции гонадолиберина гипоталамусом. Каждому импульсу гонадолиберина соответствует кратковременный

подъем уровня лютеинизирующего гормона и, в меньшей степени, фолликулостимулирующего гормона в крови. Так формируются *волны гонадотропинов первого порядка* — цирхоральные, почасовые изменения гонадотропинов, определяющие их базальный уровень в крови. Выброс гонадолиберина в портальную систему гипофиза происходит в фолликулярную фазу один раз в 40–90 мин, в лютеиновую фазу — один раз в 90–180 мин. В течение нескольких минут после попадания в кровоток гонадолиберин разрушается. Его высвобождающий эффект проявляется в течение нескольких минут посредством экзоцитоза и выделения гранул из гонадотрофов гипофиза. Связывание гонадолиберина с рецепторами гонадотрофов вызывает усиление синтеза и выделения в кровь гонадотропинов. Вследствие секреторного ответа на действие гонадолиберина содержание гонадотропинов в гонадотрофах временно снижается.

Циркадные (суточные) изменения секреции гонадотропинов (*волны второго порядка*) выражены лишь в пубертатном периоде, когда ночные подъемы их уровня в крови приходятся на парадоксальную фазу сна.

Колебания уровня ФСГ и ЛГ в крови в течение менструального цикла представляют собой *волны третьего порядка*. Базальное (внеовуляторное) содержание ЛГ в крови колеблется от 3 до 15 МЕ/л, возрастает в предовуляторный период. Овуляторный пик достигает значений 20–80 МЕ/л. Продолжительность овуляторного пика составляет 48 ч, причём овуляция происходит через 24–35 ч от начала подъема ЛГ в крови. Базальный уровень ФСГ варьирует у здоровых женщин от 1,5 до 10 МЕ/л. Его овуляторный подъем менее выражен и составляет 10–15 МЕ/л.

Уровень половых стероидных гормонов в крови также меняется в соответствии с фазой менструального цикла. В первые дни цикла содержание эстрадиола (наиболее биологически активного эстрогена) в крови низкое (110–150 пкмоль/л). В дальнейшем с ростом доминантного фолликула его уровень в крови постепенно повышается и с 10–11-го дня менструального цикла начинается его предовуляторный подъем, достигающий 900–1500 пкмоль/л. В лютеиновую фазу содержание эстрадиола в крови приблизительно соответствует середине фолликулярной фазы (300–400 пкмоль/л) и резко снижается за день до менструации (в результате деструктивных изменений в желтом теле). Уровень прогестерона в фолликулярную фазу относительно низкий (2–4 нмоль/л), его предовуляторный подъем также невелик (4–6 нмоль/л). После овуляции в связи с формированием желтого тела его уровень в крови быстро повышается, достигая 20–80 нмоль/л, и также резко снижается перед менструацией (до 1,5–2 нмоль/л). Предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови и повышение прогестерона в лютеиновую фазу цикла обусловлены секреторной активностью гормонопродуцирующих клеток доминантного фолликула и возникающего из этих клеток желтого тела. Овуляторный пик гонадотропинов обусловлен повышением уровня эстрадиола в крови в соответствии с механизмом положительной обратной связи.

В отличие от ряда животных, сезонные колебания гонадотропинов в крови (*волны четвертого порядка*) у человека не выражены.

Волны пятого порядка охватывают изменения уровня гонадотропинов в крови в течение жизни. У новорожденных имеется относительно высокая активность импульсной секреции гонадолиберина гипоталамусом, и содержание ФСГ и ЛГ в крови соответствует средним показателям базального уровня гонадотро-

пинов в крови здоровых взрослых женщин. Примерно до 12-месячного возраста у девочек наблюдаются эпизодические выбросы ФСГ и ЛГ с транзиторным повышением содержания эстрадиола в крови. В дальнейшем содержание гонадотропинов в крови снижается и сохраняется на низком уровне (в пределах 1 МЕ/л) до начала полового созревания. В допубертатном возрасте в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе функционирует только механизм отрицательной обратной связи, при этом чувствительность гипоталамуса к тормозящему действию эстрадиола очень высока, а чувствительность гипофиза к гонадолиберину снижена. В таких условиях фолликулы в яичниках, не достигая сколько-нибудь существенной стадии зрелости, подвергаются атрезии. Уровень эстрадиола в крови крайне низок.

В пубертатном периоде происходит снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к тормозящему действию эстрогенов, повышение чувствительности гипофиза к гонадолиберину, изменение моноаминергического и опиоидного контроля секреции гонадолиберина гипоталамусом. Наблюдается увеличение частоты и амплитуды импульсов секреции гонадолиберина, проявляющееся вначале во время парадоксальных фаз ночного сна, адекватное усиление импульсной секреции гонадотропинов и повышение уровня эстрадиола в крови (Йен С., Даффе Р., 1998).

Эндогенным источником эстрогенов, способным сыграть роль пускового механизма полового развития, может явиться эстрон, образующийся в жировой ткани из надпочечниковых и яичниковых андрогенов под действием фермента ароматазы. В начале пубертатного периода, на 2 года раньше усиления секреции гонадотропных и половых стероидных гормонов, отмечается активация функции коры надпочечников, сопровождающаяся увеличением в крови содержания дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона. В связи с увеличением массы жировой ткани, в которой происходит ароматизация андростендиона в эстрон, значительно повышается содержание эстрона в крови. Под действием эстрона повышается порог чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию эстрогенов, следствием чего является повышение базального уровня гонадотропинов, что в свою очередь, приводит к росту фолликулов в яичниках. Появляются антральные фолликулы, чувствительные к гонадотропной стимуляции, возрастает секреция эстрадиола яичниками. Жировые клетки (адипоциты) продуцируют также «тканевый гормон» лептин, способный усиливать секрецию гонадолиберина гипоталамусом.

Таким образом, масса жировой ткани имеет определяющее значение в процессе полового созревания. Критическая масса тела, необходимая для инициации циклической деятельности яичников, составляет 45–47 кг. Основным источником эстрогенов на последующих этапах пубертатного развития становятся яичники. Возрастает число рецепторов к половым стероидам в клетках всех звеньев репродуктивной системы. Под влиянием периферических и яичниковых гормонов матка увеличивается в размерах, происходит пролиферация эндометрия. В 11–13 летнем возрасте наступает менархе — первые месячные. Под влиянием периферических и овариальных эстрогенов происходит так называемая сенситизация гонадотрофов гипофиза к эстрогенам, т. е. становление положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Формирование свойственных репродуктивному возрасту взаимоотношений в гипоталамо-гипофизар-

но-овариальной системе завершается становлением стойкого овуляторного менструального цикла, приблизительно через 1,5–2 года после первых месячных.

В течение репродуктивного периода, как и в предыдущие (внутриутробный, допубертатный) периоды, в яичниках продолжается процесс атрезии фолликулов. В пременопаузальном возрасте одновременно с уменьшением числа фолликулов в яичниках снижается продукция яичниками ингибина, тормозящего секрецию ФСГ. Соответственно повышается секреция ФСГ гонадотрофами гипофиза без возрастания уровня ЛГ. Содержание ФСГ в крови в раннюю фолликулярную фазу (1–2-й день менструального цикла) заметно увеличивается и превышает 10 МЕ/л. В этот же период возрастает число ановуляторных циклов.

Когда приблизительно к 50 годам число фолликулов становится ниже критического уровня (1000–1500), уровень эстрогенов падает и менструальный цикл прекращается. Резкое снижение уровня эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи вызывает повышение содержания в крови ФСГ (в 10–12 раз) и в меньшей степени ЛГ (в 2–4 раза). Преимущественное увеличение ФСГ в крови связано со снижением секреции яичниками ингибина, избирательно тормозящего секрецию ФСГ, и с тем, что ФСГ имеет более продолжительный период полужизни в циркуляции (80–120 мин), по сравнению с ЛГ (12–15 мин). Развивается так называемая физиологическая гипергонадотропная недостаточность яичников.

4.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

4.2.1. Определение уровня половых стероидных гормонов, гонадотропинов и пролактина в крови

Для определения уровня белковых и стероидных гормонов в крови применяют различные иммунологические методы, в которых используется антисыворотка, специфичная в отношении определяемого гормона (антигена). Для идентификации комплексов антиген-антитело применяются маркеры, конъюгированные с антигенами или антителами: радиоактивные изотопы (радиоиммунный метод), ферменты (иммуноферментный метод), флуоресцентная или хемилюминесцентная метка (иммунофлуоресцентный и иммунолюминесцентный методы).

Для оценки гормональной функции яичников используют определение половых стероидных гормонов, гонадотропинов и пролактина в крови. Большая вариабельность уровня половых стероидных гормонов в крови диктует необходимость соотношения их определения с днем менструального цикла.

Эстрадиол — наиболее активный эстроген в периферической крови. Его уровень является прямым индикатором фолликулярной активности. Содержание эстрадиола в крови здоровых женщин на протяжении менструального цикла колеблется в широких пределах. Наиболее низкие значения (110–150 пкмоль/л) определяются в первые дни менструального цикла и накануне месячных. С 10–11-го по 13-й день цикла наблюдается предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови с 270–550 до 900–1500 пкмоль/л. В день овуляции (14-й день цикла) уровень эстрадиола несколько снижается (650–850 пкмоль/л) и затем в течение лютеиновой фазы цикла сохраняется в пределах 270–750 пкмоль/л. Содержание

эстрадиола в крови исследуют при аменорее, при этом его уровень ниже 100 пкмоль/л нередко сочетается с недоразвитием или обратным развитием вторичных половых признаков. У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование проводится в фолликулярную фазу менструального цикла. При ановуляторных циклах содержание эстрадиола в крови обычно не превышает 500 пкмоль/л.

Уровень *прогестерона* в крови в фолликулярную фазу цикла колеблется в пределах 2–4 нмоль/л и несколько повышается в день овуляции (4–6 нмоль/л). В лютеиновую фазу цикла содержание прогестерона в крови резко возрастает, достигая наибольших значений к 20–23-му дню цикла (20–80 нмоль/л). Определение содержания уровня прогестерона в крови в эти дни позволяет оценить наличие овуляции и полноценность лютеиновой фазы менструального цикла. При ановуляторном цикле содержание прогестерона в крови во II фазу цикла остается на базальном уровне (не выше 6–7 нмоль/л). Недостаточно выраженный по величине (менее 15–18 нмоль/л) и продолжительности подъем уровня прогестерона в крови в лютеиновую фазу свидетельствует о ее недостаточности, но не является доказательством того, что овуляция произошла. Повышение уровня прогестерона в крови может быть следствием, например, лютеинизации неовулировавшего фолликула.

Наличие гирсутизма, угревой сыпи, поликистозно измененных яичников является показанием для определения уровня андрогенов (общего и свободного тестостерона, андростендиона, дигидротестостерона, дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата) в крови.

Дигидротестостерон является наиболее активным андрогеном. Он образуется главным образом из тестостерона и андростендиона в результате обменных преобразований в периферических тканях. Дигидротестостерон синтезируется также непосредственно яичниками и надпочечниками приблизительно в равном количестве. Содержание дигидротестостерона в крови мало меняется на протяжении менструального цикла и составляет 0,2–0,9 нмоль/л.

Тестостерон – второй по активности андроген после дигидротестостерона. Около 50 % циркулирующего в крови тестостерона секретируется яичниками и корой надпочечников. Остальная часть образуется вследствие конверсии андростендиона на периферии. Более 98 % циркулирующего тестостерона находится в комплексе с глобулином, связывающим половые стероидные гормоны. Так как биологической активностью обладает только свободный тестостерон, его определение является более точным показателем, чем определение общего тестостерона. Содержание общего тестостерона в крови у здоровых женщин составляет около 3 нмоль/л с небольшим подъемом в перивуляторный период, уровень свободного тестостерона – около 15 нмоль/л. Беременность, гипертиреоз, применение эстрогенов повышают содержание глобулина, связывающего половые стероидные гормоны в крови, и уменьшают фракцию свободного тестостерона. Применение прогестерона, андрогенов, кортикостероидов, напротив, снижает концентрацию связывающего глобулина в циркуляции, что ведет к нарастанию свободной фракции тестостерона.

Андростендион секретируется в кровоток яичниками и надпочечниками приблизительно в равных количествах за исключением перивуляторного периода, когда возрастает доля андростендиона яичникового происхождения. Около 10 % циркулирующего андростендиона образуется на периферии, главным образом

из дегидроэпиандростерона. Содержание андростендиона в крови составляет в фолликулярную фазу цикла 4,2–6,1 нмоль/л, в перiovуляторный период – 5,8–8,3 нмоль/л и в лютеиновую фазу – 4,9–5,7 нмоль/л.

Дегидроэпиандростерон (ДЭА) имеет преимущественно надпочечниковое происхождение (60–70 %). От 10 до 20 % дегидроэпиандростерона секретируется яичниками. Остальная часть циркулирующего в крови ДЭА является метаболитом дегидроэпиандростерона-сульфата. Уровень ДЭА в крови существенно не меняется в течение менструального цикла и в среднем составляет 22 нмоль/л.

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С) продуцируется почти полностью корой надпочечников. Этим объясняется его значение в диагностике гиперандрогенемии надпочечникового происхождения. Уровень его в крови практически не меняется в течение менструального цикла и колеблется в пределах 2,2–6,0 мкмоль/л.

17- α -гидроксипрогестерон является промежуточным продуктом в синтезе кортизола на этапе 21-гидроксилирования. Содержание его в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла составляет 0,8–4,5 нмоль/л, в перiovуляторный период – 3,9–11,8 нмоль/л и в лютеиновую фазу – 1,1–13,9 нмоль/л. При врожденном дефекте 21-гидроксилазы содержание 17- α -гидроксипрогестерона в крови возрастает во много раз.

Определение экскреции гормонов и их метаболитов с мочой используется в диагностической практике реже. В виде 17-кетостероидов выделяются дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат, преимущественно синтезируемые надпочечниками, андростендион и тестостерон, в равной степени синтезируемые надпочечниками и яичниками.

Колебания уровня *гонадотропинов* в крови в течение менструального цикла обусловлены усилением их секреции в перiovуляторный период (овуляторный пик). Базальный (внеовуляторный) уровень гонадотропинов в крови определяется на 2–7-й день сохраненного менструального цикла. Содержание ЛГ в крови колеблется в пределах 3–15 МЕ/л и в предовуляторный период достигает 20–80 МЕ/л. Базальный уровень ФСГ варьирует у здоровых женщин от 1,5 до 10 МЕ/л. Его овуляторный подъем менее выражен и составляет 10–15 МЕ/л.

Определение уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) является обязательным при аменорее. Повышение их содержания свидетельствует о первичном поражении яичников. При этом уровень ФСГ может повышаться в 10–12 раз, а уровень ЛГ – в 3–4 раза (при овуляторном подъеме, наоборот, ЛГ повышается больше, чем ФСГ). Сниженный уровень гонадотропинов (в пределах 1–1,5 МЕ/л) говорит о центральных нарушениях регуляции функции яичников. При сохраненном менструальном цикле уровень гонадотропинов необходимо определять при наличии признаков синдрома поликистозных яичников (гирсутизм, ожирение, увеличение и поликистозная структура яичников). При истинном (первичном) поликистозе яичников наблюдается увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (до 3 : 1).

Содержание *пролактина (ПРЛ)* в крови колеблется от 200 до 700 мМЕ/л, причем наибольшее количество определяется в перiovуляторный период и в лютеиновую фазу цикла. Определение уровня пролактина в крови обязательно при всех нарушениях менструального цикла (опсоолигоменорее, аменорее), бесплодии с целью исключения гиперпролактинемической недостаточности яичников. Гиперпролактинемия устанавливается при наличии увеличенных концен-

траций ПРЛ (выше 700 МЕ/л или 25 мг/мл) в сыворотке крови при нескольких исследованиях (как минимум двух-трех для исключения спонтанных колебаний уровня ПРЛ).

4.2.2. Функциональные пробы и тесты

Проба с гонадолиберинном проводится для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной гонадотропной недостаточности. При интактном гипофизе через 1–2 ч после внутривенного введения 500 мкг гонадолиберина происходит многократное увеличение уровня ЛГ и ФСГ в крови.

Проба с тиролиберинном проводится для дифференциальной диагностики функциональной и органической гиперпролактинемии. При пролактинеме через один час после внутривенного введения 200–500 мкг тиролиберина повышение содержания пролактина незначительно, отсутствует или наблюдается парадоксальное снижение его уровня в крови.

Проба с АКТГ применяется для диагностики неклассической формы аденогенитального синдрома. При дефиците 21-гидроксилазы внутримышечное введение 1 мг пролонгированного препарата АКТГ (синактен-депо) через 2–4 ч приводит к многократному повышению уровня 17-гидроксипрогестерона в крови.

Проба с эстрадиолом проводится для оценки интактности или повреждения положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. При ненарушенном механизме положительной обратной связи на 4–5-й день после внутримышечного введения 4 мг эстрадиола (2 мг в сутки в течение двух дней) происходит повышение ЛГ в крови до уровня, соответствующего периовуляторному подъему ЛГ в крови здоровых женщин (20–40 МЕ/л).

Проба с агонистом дофамина бромокриптином предназначена для определения наличия рецепторов дофамина на клетках пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. При отсутствии рецепторов не происходит снижения уровня пролактина в крови через 2 ч после приема 5 мг бромокриптина.

Проба с рецепторным антагонистом дофамина метоклопрамидом определяет интенсивность дофаминергического торможения лактоτροφной функции гипофиза. У здоровых людей через 2 ч после приема 10 мг метоклопрамида происходит трех-пятикратное увеличение содержания пролактина в крови. Реакция снижена при патологической функциональной, органической и физиологической послеродовой гиперпролактинемии. Усиленная реакция наблюдается при первичном гипотиреозе и может иметь место при микропролактиномах.

Проба с дексаметазоном используется для дифференциальной диагностики надпочечниковой и яичниковой гиперандрогенемии. При надпочечниковой гиперандрогенемии двухдневный прием 2 мг дексаметазона в сутки на 50 % и более снижает уровень андрогенов в крови и экскрецию 17-кетостероидов с мочой. Сохранение повышенного уровня андрогенов в крови наблюдается при синдроме поликистозных яичников и при андрогенсекретирующих опухолях яичников или надпочечников. При опухолевой гиперандрогенемии прием дексаметазона может вызвать парадоксальное повышение содержания андрогенов в крови.

Тесты функциональной диагностики используются для косвенной оценки характера менструального цикла, наличия овуляции, полноценности лютеиновой фазы:

1. Измерение базальной (ректальной) температуры проводится ежедневно на протяжении 2–3 циклов. Тест основан на гипертермическом влиянии прогес-

терона на терморегуляторный центр гипоталамуса. При овуляторном цикле базальная кривая имеет две фазы. В фолликулярную фазу цикла базальная температура не превышает 37°C , несколько снижается перед овуляцией (на $0,2\text{--}0,3^{\circ}\text{C}$) и затем быстро (в течение 1—2 дней) поднимается выше 37°C после овуляции. Разница базальной температуры в фолликулярную и лютеиновую фазы составляет $0,4\text{--}0,6^{\circ}\text{C}$. Продолжительность гипертермической (лютеиновой) фазы не менее 9 дней и не более 14 дней. Накануне менструации отмечается падение базальной температуры ниже 37°C .

2. Кольпоцитологический метод основан на оценке морфологических особенностей влагалищного эпителия (созревания), связанных с влиянием на него эстрогенов и прогестерона. Цитологическая классификация выделяет во влагалищном эпителии базальные, парабазальные, промежуточные и поверхностные клетки. *Базальные* клетки, составляющие базальный слой влагалищного эпителия, мелкие, резко базофильные, с темными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Они могут появиться в мазке лишь при травме эпителия. *Парабазальные* клетки, соответствующие глубоким отделам шиповатого слоя, мелкие, округлые или овальные, с базофильной цитоплазмой, образующей вытянутые участки (хвосты). Эти клетки обнаруживаются в мазке при резко выраженной эстрогенной недостаточности (например, в допубертатном периоде и в постменопаузе). *Промежуточные* клетки соответствуют поверхностным отделам шиповатого слоя. Это крупные, полигональные клетки со светлой базофильной или эозинофильной цитоплазмой и везикулярным ядром с мелкодисперсным хроматином. Появление в мазке промежуточных клеток считается признаком созревания эпителия под действием эстрогенов. Максимальное созревание влагалищного эпителия соответствует появлению в мазке *поверхностных* клеток — крупных, полигональных, с эозинофильной (изредка базофильной) цитоплазмой и мелким темным (пикнотическим) ядром.

Соотношение парабазальные/промежуточные/поверхностные клетки, выраженное в процентах, называется индексом созревания и характеризует эффект эстрогенов. В репродуктивный период в течение большей части цикла представлены как поверхностные, так и промежуточные клетки. Максимальная доля поверхностных клеток соответствует времени овуляции. Для количественной оценки клеток влагалищного мазка используют также кариопикнотический индекс (процентное содержание в мазке клеток с пикнотическим ядром) и эозинофильный индекс (доля клеток с эозинофильной цитоплазмой). Максимального значения эти индексы достигают во время овуляции.

3. Шеечный индекс включает в себя оценку (0—3 балла) таких параметров, как количество цервикальной слизи, степень ее вязкости (длина натяжения), симптом зрачка (увеличение диаметра наружного зева и появление в нем прозрачной слизи), феномен папоротника (кристаллизация солей шеечной слизи при высыхании на предметном стекле). Шеечный индекс от 0 до 8 баллов свидетельствует о слабом воздействии эстрогенов, индекс от 10 до 12 баллов — о выраженном. Так, в раннюю фолликулярную фазу он составляет 4—6 баллов, в позднюю фолликулярную фазу — 8—9 баллов, в овуляторный период — 10—12 баллов. В лютеиновую фазу цикла эти симптомы не выражены. При недостаточном уровне прогестерона в крови они сохраняются и во II фазу цикла.

4. Биопсия эндометрия проводится для уточнения функционального состояния эндометрия. Биопсия эндометрия, проведенная в позднюю лютеиновую фазу, максимально отражает влияние прогестерона на секреторные превращения эндометрия и может свидетельствовать о полноценности функции желтого тела.

4.2.3. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование является неинвазивным инструментальным методом, диагностические возможности которого значительно расширились с началом использования трансвагинальной эхографии и цветного доплеровского картирования, позволяющего оценить кровоток в сосудах матки и яичников. Трансвагинальное ультразвуковое исследование стало неотъемлемой частью обследования женщины с нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции.

При ультразвуковом исследовании исключаются грубые морфологические дефекты развития полового аппарата: гипоплазия или агенезия матки и яичников, аномалии развития матки, опухоли матки или яичников. Функциональное состояние репродуктивной системы оценивается на основании размеров матки (наличия или отсутствия гипоплазии), степени соответствия эндометрия и фолликулярного аппарата яичников фазе и дню менструального цикла. У здоровых женщин репродуктивного возраста длина матки в среднем составляет 6,7 см (5,5–8,3 см), ширина — 5,1 см (4,6–6,2 см) и переднезадний размер — 3,6 см (2,8–4,2 см) (Демидов В. Н., Зыкин Б. И., 1990).

Динамику эхографической картины эндометрия и яичников на протяжении нормального двухфазного менструального цикла можно проследить в ходе ультразвукового мониторинга (Хачкурузов С. Г., 2002). Сразу после окончания менструации толщина эндометрия равна 2–3 мм, он имеет однородную структуру в виде узкой одно- или двухслойной эхопозитивной полоски. В фазу пролиферации под действием эстрогенов происходит увеличение толщины эндометрия, который приобретает характерное трехслойное строение. Перед овуляцией толщина эндометрия составляет около 8 мм, он остается трехслойным, вследствие преовуляторной секреции прогестерона созревшим фолликулом плотность функционального слоя эндометрия возрастает. В секреторную фазу под влиянием прогестерона толщина эндометрия нарастает быстрее (12–15 мм к середине лютеиновой фазы), равномерно повышается его эхоплотность и исчезает трехслойная структура.

Слизистая оболочка представляет собой почти однородную ткань средней эхоплотности — секреторный эндометрий. В позднюю секреторную фазу снижение уровня прогестерона в крови вызывает в эндометрии выраженные трофические изменения. На эхограммах в его структуре становятся заметны единичные небольшие участки пониженной эхоплотности, вокруг слизистой появляется эхонегативный ободок отторжения шириной 2–4 мм.

В подавляющем большинстве случаев яичники имеют правильную овальную форму, за исключением физиологической деформации контура созревающим фолликулом. Размеры яичников отличаются значительной вариабельностью: ширина в среднем составляет 28 ± 4 мм, длина — 29 ± 2 мм, переднезадний размер — 19 ± 5 мм. Структура яичника складывается из коркового слоя, составляющего $\frac{1}{3}$ объема и содержащего от 5 до 10 антральных фолликулов, и одно-

родного мозгового вещества низкой эхоплотности, занимающего центральные отделы. Капсула яичника в норме не визуализируется. Однако при некоторых патологических состояниях (СПЯ, хронический воспалительный процесс) можно увидеть краевое уплотнение коркового слоя в виде тонкой эхопозитивной капсулы. В ранней фолликулярной фазе менструального цикла среди мелких антральных фолликулов выделяется один или несколько (2–3) зреющих фолликулов диаметром от 5–6 до 9–10 мм. Один из них в середине фолликулярной фазы приобретает черты доминантного фолликула размером более 10 мм, характеризующегося быстрым ростом (2–4 мм ежедневно).

Позднее (к 12–14-му дню цикла) доминантный фолликул превращается в преовуляторный, достигая 18–24 мм в диаметре. Размер фолликула не является абсолютным показателем времени предстоящей овуляции. Визуализация гипоэхогенного ореола вокруг фолликула, связанная с преовуляторными изменениями, происходящими в ответ на выброс ЛГ, свидетельствует о близкой овуляции, которая происходит в течение ближайших 24 ч. Овуляция сопровождается исчезновением преовуляторного фолликула. Излившаяся фолликулярная жидкость может определяться в позадимааточном пространстве или параовариально.

В раннюю секреторную фазу развивающееся из овулировавшего фолликула желтое тело обычно не визуализируется, сливаясь с изображением мозгового вещества. Если небольшое количество фолликулярной жидкости задерживается внутри спавшихся стенок бывшего фолликула, желтое тело может выявляться эхографически в виде звездчатой или щелевидной полости, окруженной эхопозитивным ободком. Обычно желтое тело представляет собой гетероэхогенное образование с неровными контурами, которое может существенно увеличить объем яичника, изменить его эхоструктуру.

Дополнительные данные о функции яичников можно получить при цветном доплеровском картировании с измерением скоростей кровотока в яичниковых и маточных артериях (Джемлиханова Л. Х. [и др.], 2001). При анализе кривых скоростей кровотока определяются следующие параметры: максимальная систолическая скорость кровотока, конечная диастолическая скорость кровотока, характеризующая сопротивление кровотоку в периферическом сосудистом русле, средняя скорость кровотока, пульсационный индекс, индекс резистентности. У здоровых женщин на 3–5-й день менструального цикла усиливается кровоток в строме яичника, содержащего доминантный фолликул, по сравнению с противоположным. Это может использоваться как гемодинамический критерий роста и созревания доминантного фолликула. За 2 дня до овуляции начинается снижение индекса резистентности кровотока в сосудистой сети доминантного фолликула.

До овуляции изменения гемодинамики связаны с увеличением степени васкуляризации фолликула и повышением скорости кровотока, что обусловлено расширением вновь образованных сосудов. Систолическая скорость кровотока в фолликулярных сосудах значительно увеличивается через 12 ч после овуляторного пика ЛГ. Высокие значения максимальной систолической скорости кровотока сохраняются и на ранних стадиях формирования желтого тела.

После овуляции индекс резистентности остается относительно стабильным в течение 4–5 дней, а затем постепенно повышается, однако остается ниже, чем в фолликулярную фазу. В сосудах яичника без доминантного фолликула как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции периферическое сосудистое сопротивление кровотоку значительно выше, чем в яичнике, в котором формируется

доминантный фолликул и желтое тело. Выраженное увеличение максимальной систолической скорости кровотока в сосудах доминантного фолликула при относительно постоянной величине пульсационного индекса может рассматриваться как признак зрелости фолликула и свидетельствовать о приближении овуляции.

4.2.4. Диагностическая лапароскопия

Лапароскопия показана при нарушениях менструального цикла в сочетании с бесплодием, когда имеется подозрение на наличие органической патологии органов малого таза или показания к биопсии яичников. Осмотр органов малого таза и брюшной полости производится на фоне пневмоперитонеума. С помощью диагностической лапароскопии возможно выявление таких патологических состояний, как спаечный процесс малого таза, генитальный эндометриоз, аномалии развития матки и придатков, миома матки, опухоли яичников. Осмотр яичников и гистологическое исследование их биоптатов позволяет оценить состояние фолликулярного аппарата, уточнить диагноз синдрома поликистозных яичников, аутоиммунного оофорита.

Одновременно с лапароскопией проводится хромогидротубация, позволяющая проверить проходимость маточных труб и выявить уровень их окклюзии. Возможно проведение оперативных вмешательств: коагуляция очагов эндометриоза, коагуляция и каутеризация поликистозных яичников, разъединение сращений в полости малого таза и сальпингоовариолизис с восстановлением проходимости маточных труб, удаление доброкачественных опухолей яичников, консервативная миомэктомия.

4.2.5. Диагностика овариальной недостаточности

Нарушения циклической деятельности яичников, проявляющиеся отсутствием овуляции (ановуляцией) или недостаточностью функции желтого тела, означают гипофункцию яичников или овариальную недостаточность.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) — уменьшение по интенсивности или продолжительности секреции прогестерона желтым телом. Недостаточная выработка прогестерона в лютеиновую фазу цикла приводит к слабой секреторной трансформации эндометрия и, как следствие, к нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Менструальный цикл при НЛФ может быть не изменен. Недостаточность лютеиновой фазы может проявляться укорочением менструального цикла, увеличением продолжительности менструального кровотечения, появлением скудных кровянистых выделений до начала менструации. Следствием НЛФ является бесплодие или невынашивание беременности в ранние сроки.

Ановуляция (отсутствие овуляции) сопровождается различной степенью снижения стероидогенеза в яичниках. Наиболее выраженная гипофункция яичников наблюдается в тех случаях, когда фолликулы отсутствуют или когда не происходит инициации доминантного фолликула. При формировании доминантного фолликула гипоестрогенемия менее выражена, а при лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ) происходит не только предовуляторный подъем эстрогенов, но и последующее повышение уровня прогестерона в крови. Секретор-

ная трансформация эндометрия при ановуляции отсутствует или выражена слабо (при ЛНФ). От выраженности гипоэстрогемии зависит наличие и степень гипоплазии матки. При ановуляции с формированием доминантного фолликула менструальный цикл может быть не изменен или нарушен по типу опсоолигоменореи. Ановуляция без инициации доминантного фолликула проявляется аменореей. Ановуляция — основная причина гормонального бесплодия. Нет необходимости отдельно выделять недостаточность фолликулярной фазы, так как дефицит эстрогенов обязательно приводит к ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы.

Диагностика овариальной недостаточности яичников проводится в соответствии с принципом «симптом—синдром—болезнь» и состоит из нескольких этапов.

Первый этап заключается в установлении самого факта гормональной недостаточности яичников. Причиной обращения к врачу больных с овариальной недостаточностью является, как правило, бесплодие или нарушение менструального цикла.

Бесплодие делят на первичное (отсутствие беременности у женщины в течение одного года регулярной половой жизни без применения каких-либо методов контрацепции) и вторичное (бесплодие у женщины, имевшей в прошлом беременность).

Нарушения менструального цикла характеризуются изменением периодичности, продолжительности и объема менструальных кровотоделений. Для нарушений менструального цикла принята следующая терминология:

- первичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций в возрасте 16 лет и старше;
- вторичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций в течение 6 мес. и более после периода регулярных или нерегулярных менструаций;
- гипоменорея — скудные менструации;
- гиперменорея — обильные менструации (объем менструального отделяемого превышает 100 мл);
- олигоменорея — непродолжительные (менее 3 сут.) менструации;
- полименорея — затяжные (более 7 сут.) менструации;
- опсоменорея — редкие месячные, интервал между которыми более 35 дней;
- пройоменорея — частые месячные, интервал между которыми составляет менее 21 дня;
- менорагия — синоним гиперполименореи, циклические обильные и продолжительные менструации;
- метрорагия — маточное кровотечение;
- алгоменорея — болезненные менструации.

Для установления типа овариальной недостаточности (ановуляция или НЛФ) используют тесты функциональной диагностики, ультразвуковое наблюдение за ростом фолликулов и формированием желтого тела в яичниках, определение содержания прогестерона в крови во вторую фазу менструального цикла.

Тесты функциональной диагностики в случае ановуляторного менструального цикла свидетельствуют об отсутствии лютеиновой фазы цикла. Так, кривая базальной температуры имеет монофазный характер с отсутствием гипертермической фазы. Анализ кольпоцитологических показателей показывает недостаточную степень созревания влагалищного эпителия к середине менструального цикла (отсутствие предовуляторного подъема уровня эстрогенов). Это проявля-

ется уменьшением процентного содержания зрелых поверхностных клеток во влагиалищном мазке, снижением кариопикнотического и эозинофильного индексов по сравнению с этими показателями в середине овуляторного менструального цикла. Отсутствуют также признаки гестагенного влияния на влагиалищный эпителий во вторую половину цикла (снижение кариопикнотического индекса, складчатость, сгруппированность клеток, закручивание их краев, увеличение количества лейкоцитов). Шеечный индекс остается невысоким на протяжении всего менструального цикла, не снижаясь во вторую фазу цикла.

Ультразвуковая картина при ановуляции может иметь различный характер (Хачкурузов С. Г., 2002). Так, при отсутствии созревания антральных фолликулов на протяжении всего менструального цикла выявляются мелкие (до 4–5 мм в диаметре) фолликулы, не изменяющие своих размеров. В случае инициации доминантного фолликула на фоне множественных или единичных мелких антральных фолликулов появляется один более крупный (> 6 мм) зреющий фолликул. Его величина в процессе ультразвукового мониторинга очень медленно возрастает до 10–16 мм, но не достигает предовуляторных размеров. Процесс обратного развития такого фолликула может занимать 2–3 нед.

Ановуляция с формированием предовуляторного фолликула может закончиться его лютеинизацией (ЛНФ) или образованием фолликулярной кисты, размеры которой превышают 30 мм в диаметре. Во второй половине цикла они постепенно увеличиваются, достигая максимума перед менструацией. Фолликулярные кисты и неовулировавшие фолликулы разных размеров могут наблюдаться на протяжении нескольких циклов, что отражает развитие вторичного поликистоза яичников.

При овариальной недостаточности, сопровождающейся ановуляцией, достоверных различий показателей кровотока между правым и левым яичниками в фолликулярную фазу нет. Уменьшение маточного кровотока при овариальной недостаточности отражает степень гипоэстрогемии (Джемлиханова Л. Х. [и др.], 2001). Состояние эндометрия при ановуляции характеризуется незначительным нарастанием его толщины (5–7 мм к середине цикла). Во второй половине цикла наблюдается отсутствие секреторных превращений эндометрия, прирост толщины которого еще больше замедляется или отсутствует.

При ановуляции уровень прогестерона в крови, определяемый на 20–23-й день менструального цикла, соответствует базальному уровню и не превышает 6–7 нмоль/л. При лютеинизации неовулировавшего фолликула уровень прогестерона в начале второй фазы менструального цикла может достигать 40–50 нмоль/л с последующим быстрым снижением.

Кривая базальной температуры имеет двухфазный характер, но гипертермическая фаза может быть укорочена (менее 9 дней), слабо выражен подъем базальной температуры (менее 0,4 °С). Кольпоцитологические показатели и шеечный индекс свидетельствуют о достаточном действии эстрогенов, но слабым гестагенном влиянии на ткани-мишени. Гиполютеиновый тип кольпоцитологического мазка характеризуется сохранением высокого кариопикнотического индекса при наличии сгруппированных клеток с закрученными краями.

Эхографически НЛФ проявляется незначительной выраженностью секреторных превращений эндометрия в лютеиновую фазу цикла. В первой фазе развитие слизистой протекает в соответствии с нормальными показателями циклических превращений, отражающих адекватное действие эстрогенов на слизистую

полости матки: узкий одно- или двухслойный эндометрий сразу после менструации, нарастание толщины до 8–9 мм и трехслойная структура в пролиферативную фазу цикла. После овуляции из-за низкого уровня прогестерона в крови эхоструктура эндометрия меняется незначительно. Отмечается крайне низкая степень прироста толщины слизистой, выраженное нарушение секреторной трансформации ее структуры и плотности. Эндометрий сохраняет трехслойное строение, незначительно меняется его плотность, что напоминает его структуру в предовуляторный период.

В первой фазе наблюдается рост доминантного фолликула, достигающего 18–23 мм. Овуляция сопровождается исчезновением овуляторного фолликула. Излившаяся фолликулярная жидкость может определяться в позадимадном пространстве или параовариально. Недостаточность желтого тела сопровождается уменьшением его кровоснабжения (снижение всех показателей скорости кровотока). Развитию лютеиновой недостаточности предшествует нарушение кровоснабжения доминантного фолликула в фолликулярной фазе цикла (Джемлиханова Л. Х. [и др.], 2001).

Недостаточность лютеиновой фазы характеризуется сниженным содержанием прогестерона в крови (менее 15–18 нмоль/л). Наиболее полное представление о характере нарушений циклической деятельности яичников дает сопоставление результатов гормонального и эхографического исследования в различные дни менструального цикла.

Второй этап диагностики важен для определения уровня повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе. Его ключевым моментом является определение уровня гонадотропинов в крови (в первую очередь, ФСГ) и выяснение формы гормональной недостаточности яичников. В зависимости от содержания ФСГ в крови овариальную недостаточность подразделяют на гипогонадотропную, гипергонадотропную и нормогонадотропную.

При *гипогонадотропной недостаточности* яичников уровень гонадотропинов в крови снижен: ФСГ менее 1,5 МЕ/л и ЛГ менее 3 МЕ/л. Гипогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся снижением продукции гонадотропинов, всегда является следствием центральных нарушений регуляции их функции и проявляется аменореей. Приблизительно у 5 % больных выявляется первично-гипофизарная патология (послеродовый некроз гипофиза, крупные аденомы гипофиза, аутоиммунный гипофизит, врожденная аплазия гипофиза, гипофизэктомия или лучевое поражение гипофиза).

Первично-гипоталамическая патология может быть обусловлена врожденным нарушением секреции гонадолиберина (генито-ольфакторный синдром), неспецифическими воспалительными процессами (диэнцефалит), опухолями (краниофарингиома, астроцитомы), черепно-мозговыми травмами, кровоизлияниями, аномалиями сосудов. Нередко гипогонадотропная овариальная недостаточность связана с дефицитом массы тела или гиперпролактинемией (гиперпролактинемическая недостаточность яичников). Для выявления конкретного заболевания используют компьютерную рентгеномографию или магнитно-резонансную томографию.

Гипергонадотропная овариальная недостаточность проявляется повышением уровня гонадотропинов в крови, при этом уровень ФСГ превышает нормальные значения в 10–12 раз, ЛГ – в 3–4 раза. Гипергонадотропная овариальная недостаточность возникает вследствие первичного поражения яичников с выраженным снижением или полным отсутствием примордиальных и полостных

фолликулов. При этой форме овариальной недостаточности наблюдается абсолютная гипоестрогемия, что в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом приводит к повышению уровня гонадотропинов в крови.

Нормогонадотропная недостаточность яичников характеризуется неизменным уровнем гонадотропинов в крови, не выходящим за пределы физиологических колебаний у здоровых женщин. Нормогонадотропная ановуляция может быть начальной стадией гипогонадотропной или гипергонадотропной недостаточности яичников, результатом повреждения механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом или первично-овариального нарушения продукции эстрогенов доминантным фолликулом. Диагностировать уровень повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе при нормогонадотропной недостаточности яичников позволяет тест с экзогенным эстрадиолом, с помощью которого можно оценить интактность или повреждение положительной обратной связи между яичниками и гипофизом (Потин В. В. [и др.], 1990; 2003).

Третий этап состоит в выявлении конкретного заболевания, приведшего к гормональной недостаточности яичников. В зависимости от клинических проявлений заболевания могут потребоваться дополнительные гормональные, иммунологические, генетические и лучевые методы исследования. Название болезни (синдрома) должно отражать важнейшие морфологические, патогенетические или клинические проявления.

После завершения обследования в шести строках формулируется полный диагноз, повторяющий этапы диагностического процесса в обратном порядке. Первая строка обозначает название заболевания, явившегося конечным этапом диагностики и причиной овариальной недостаточности (например, пролактинома, хромосомная аберрация, аутоиммунный оофорит). Во второй строке указывается форма овариальной недостаточности (гипергонадотропная, гипогонадотропная, нормогонадотропная). Третья строка содержит данные о типе овариальной недостаточности (ановуляция или НЛФ). В четвертой строке перечисляются основные клинические проявления заболевания (нарушения менструального цикла, степень недоразвития вторичных половых признаков, гирсутизм, лакторрея, низкорослость, остеопороз и др.). Пятая строка отражает наличие первичного или вторичного бесплодия. Наконец, в шестой строке перечисляется сопутствующая патология, которая может оказывать существенное влияние на течение и исход последующей беременности.

4.3. ГИПОГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Гипогонадотропная недостаточность яичников обусловлена нарушением центральной регуляции их функции и является следствием врожденных или приобретенных заболеваний гипоталамуса или гипофиза (Дедов И. И., 2004).

4.3.1. Первично-гипофизарная гонадотропная недостаточность

Этиология и патогенез. У части больных выявляется первично-гипофизарная патология: аденомы гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома и др.), аутоиммунный гипофизит, врожденная аплазия или гипопла-

зия гипофиза. Повреждение гипофиза может быть вызвано черепно-мозговой травмой, сопровождающейся разрывом ножки гипофиза, гранулематозным процессом (саркоидозом, гистиоцитозом X), гемохроматозом, геморрагическим или ишемическим некрозом гипофиза. Снижение секреции гонадотропинов гипофизом наблюдается при больших аденомах, нарушающих морфофункциональные связи с гипоталамусом.

Первично-гипофизарная гонадотропная недостаточность встречается у больных, перенесших инфаркт гипофиза. Инфаркты гипофиза могут быть геморрагическими и ишемическими. Геморрагические инфаркты обычно являются следствием кровоизлияния в гипофизарную опухоль с повреждением окружающих аденому тканей. Ишемический некроз гипофиза иногда встречается при сахарном диабете, гемохроматозе, менингите. Ишемические инфаркты гипофиза могут возникать после родов, осложненных массивной кровопотерей, а также являться результатом системной антикоагулянтной терапии. Кровоснабжение гипофиза может нарушаться вследствие ДВС-синдрома при бактериальном шоке во время родов или при абортах. Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шиена) наблюдается у женщин после массивной кровопотери при родах. В настоящее время в связи с совершенствованием методов профилактики и терапии кровопотери при родах эта патология встречается редко.

Ятрогенные формы гипопитуитаризма связаны с хирургическим и лучевым лечением аденом гипофиза. Частота послеоперационного гипопитуитаризма зависит от размеров, локализации аденомы гипофиза, способа ее удаления (трансфеноидальный или транскраниальный доступ) и не превышает 3–4 %. Гипопитуитаризм, развивающийся на фоне фиброза гипофиза, является основным отдаленным (через 10–15 лет) осложнением радиотерапии аденом гипофиза. Частота этого осложнения через 10 лет после облучения может приближаться к 50 %. Риск развития гипопитуитаризма возрастает при сочетании хирургического и лучевого лечения аденомы.

Аутоиммунное поражение гипофиза также может сопровождаться нарушением секреции гонадотропинов. При лимфоцитарном гипофизите происходит диффузная инфильтрация его ткани лимфоцитами и деструкция гипофизарных клеток, что сопровождается недостаточностью секреции тропных гормонов, в том числе гонадотропинов. Заболевание развивается у молодых женщин в связи с беременностью и лактацией и на начальных этапах проявляется аменореей в сочетании с лактореей, что может послужить причиной ошибочного диагноза пролактинсекретирующей аденомы гипофиза.

Повреждающее действие на клетки гипофиза может оказывать гемохроматоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором отмечается отложение гемосидерина в различных тканях и органах, в том числе в гипофизе.

Независимо от этиологии поражения гипофиза степень нарушения его функции зависит от объема поврежденной гипофизарной ткани. Пангипопитуитаризм возникает при повреждении не менее 90 % ткани гипофиза. Менее выраженная и менее стойкая симптоматика является следствием некроза 70–75 % ткани железы.

Клиника. Симптомы заболевания появляются после осложненных кровотечением или бактериальным шоком родов, терапии опухолей гипофиза и т. д. Важным диагностическим признаком первично-гипофизарного поражения яв-

ляется то, что гонадотропная недостаточность почти никогда не бывает изолированной и, как правило, сочетается с тиреотропной и адренокортикотропной недостаточностью. Легкая степень недостаточности может проявляться быстрой утомляемостью, зябкостью, головными болями, тенденцией к гипотензии, пастозностью, сухостью кожи, ломкостью волос и ногтей. Овариальная недостаточность проявляется аменореей и ановуляторным бесплодием. При тяжелой недостаточности тропных гормонов развивается клиника выраженного вторичного гипотиреоза (микседема, облысение, сонливость, снижение памяти), вторичной надпочечниковой недостаточности (гипотензия, слабость, адинамия, депигментация кожи), овариальной недостаточности (стойкая аменорея, гипотрофия половых органов и молочных желез). Может значительно снижаться масса тела. При послеродовом гипопитуитаризме у больных отмечается агалактия, анемия, а в ряде случаев — острая надпочечниковая недостаточность.

В детском возрасте патология гипофиза приводит к низкорослости и отсутствию полового развития. Гипофизарный нанизм — патология, в основе которой лежит недостаточность соматотропного гормона, обусловленная гипоплазией гипофиза или нарушением гипоталамической регуляции его функции. Наиболее распространенной его формой является пангипопитуитарная карликовость, сочетающаяся с дефицитом гонадотропинов и тиреотропного гормона. Общим для больных с гипофизарным нанизмом является резкое отставание в росте и физическом развитии. Дети рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают отставать в росте с 2—4-летнего возраста. Телосложение больных пропорциональное, но пропорции тела соответствуют пропорциям детского возраста. Вторичные половые признаки, как правило, отсутствуют, половые органы у большинства больных недоразвиты. Имеется первичная аменорея. Важным признаком гипофизарного нанизма является задержка сроков окостенения скелета.

Диагностика. Первично-гипофизарная гонадотропная недостаточность выявляется на основе данных анамнеза, соответствующих клинических проявлений и с помощью гормонального обследования. Сочетание выпадения гонадотропной, тиреотропной и адренокортикотропной функций гипофиза подтверждается низким содержанием в крови гонадотропинов, ТТГ, АКТГ и гормонов соответствующих периферических эндокринных желез. При проведении функциональных проб с рилизинг-гормонами (гонадолиберином, тиролиберином, кортиколиберином, соматолиберином) выявляется недостаточный подъем уровня соответствующих тропных гормонов гипофиза в крови.

С помощью компьютерной рентгеновской и/или магнитно-резонансной томографии можно выявить аденому гипофиза. Опухоли диаметром более 10 мм обычно деформируют стенки турецкого седла. С аплазией или гипоплазией гипофиза ассоциируется термин «пустое» турецкое седло. «Пустое» турецкое седло представляет собой грыжевое вдавление паутинной оболочки мозга в ямку турецкого седла. Развитию процесса могут способствовать анатомические особенности диафрагмы седла, несоответствие размеров гипофиза размерам ямки турецкого седла. Вторичное «пустое» турецкое седло формируется после хирургического удаления опухоли гипофиза, ее уменьшения в размерах под влиянием радиотерапии, медикаментозного лечения или в результате кровоизлияния в ткань аденомы. Первичное «пустое» турецкое седло, как правило, не сопровождается эндокринными нарушениями. Наиболее часто оно встречается у женщин с сопутствующим ожирением и гипертонической болезнью.

Терапия. Лечение первичного гипопитуитаризма направлено на компенсацию утраченных функций периферических эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы, яичников) и в первую очередь на устранение надпочечниковой недостаточности. При недостаточности функции щитовидной железы назначается тироксин. Если имеется макроаденома, после компенсации надпочечниковой недостаточности и функции щитовидной железы опухоль удаляют или подвергают лучевой терапии. Затем проводится заместительная гормональная терапия эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме.

Патогенетическая терапия гипофизарного нанизма заключается в применении препаратов соматотропина, тироксина (при наличии вторичного гипотиреоза) и с 16 лет заместительной терапии эстрогенами и гестагенами.

Индукция овуляции у больных с первично-гипофизарной недостаточностью может быть достигнута последовательным применением менопаузального и хорионического гонадотропинов. Доза менопаузального гонадотропина, содержащего ЛГ и ФСГ, подбирается индивидуально под ультразвуковым контролем роста фолликулов, его начальная суточная доза составляет 75–150 МЕ. При достижении фолликулом овуляторных размеров (18–22 мм) вводят разрешающую дозу хорионического гонадотропина (10 000 МЕ). При стимуляции овуляции повышена частота наступления многоплодной беременности и возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников. В течение всей беременности, при родах и в послеродовом периоде требуется постоянный контроль и коррекция дозы кортикостероидных препаратов и тироксина.

4.3.2. Гипоталамическая гонадотропная недостаточность

Этиология и патогенез. Гипоталамус кроме секреции либеринов и статинов, контролирующей секрецию гормонов передней доли гипофиза, участвует в регуляции ряда метаболических процессов, аппетита, ритмов сна и бодрствования, поддержания температуры тела, эмоционального и полового поведения. Клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса секретируют вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин, которые затем депонируются в нервных окончаниях в нейрогипофизе. Нарушения репродуктивной функции, зависящие от других отделов мозга, например, коры больших полушарий, опосредуются через гипоталамус, поэтому термин «гипоталамический гипогонадизм» в ряде случаев означает лишь интактность яичников и передней доли гипофиза. Топическая диагностика первично-гипоталамических поврежденных затруднена в связи с относительно малыми размерами гипоталамуса.

Нарушение частоты и амплитуды импульсной секреции гонадолиберина является общим звеном всех форм гипоталамической недостаточности яичников. Первично-гипоталамическая патология может быть обусловлена врожденным нарушением секреции гонадолиберина вследствие аплазии или гипоплазии секретирующих его нейронов. У ряда больных одновременно имеется аплазия или гипоплазия передней комиссуры и обонятельных луковиц. В этих случаях гипогонадотропный гипогонадизм сочетается с аносмией или гипосмией (генито-ольфакторный синдром, или синдром Каллманна). Генито-ольфакторный синдром иногда сочетается с другими неврологическими нарушениями (глухота, цветовая слепота) и наследуется по аутосомно-доминантному типу. У большинства женщин врожденная недостаточность секреции гонадолиберина не сопро-

вождается аносмией и нарушением продукции других гормонов передней доли гипофиза.

К наследственно обусловленным формам гипогонадотропной недостаточности яичников относится синдром Лоренса—Муна—Бидля, при котором ядра гипоталамуса подвергаются дегенеративным изменениям. Эта патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Синдром характеризуется ожирением, умственной отсталостью, пигментным ретинитом, полидактилией и половым инфантилизмом.

К органическим поражениям гипоталамуса следует отнести аплазию или гипоплазию отдельных его участков, опухоли (краниофарингиома, астроцитомы, дисгерминома, метастазы внегипоталамических опухолей), воспалительные (дисэнцефалит, менингит) и гранулематозные (саркоидоз, гистиоцитоз Х) заболевания, черепно-мозговые травмы, сосудистую патологию (аневризмы передней или задней коммуникантных артерий), внутреннюю гидроцефалию и др. К наиболее распространенным внегипофизарным опухолям хиазмально-селлярной области относится краниофарингиома, составляющая до 20 % от всех опухолей данной локализации.

Функциональные нарушения могут быть обусловлены несколькими факторами. Стрессовые психогенные воздействия могут приводить к нарушению продукции гонадолиберина и циклической деятельности яичников. Примером может служить аменорея военных лет, развивающаяся у части женщин без связи с голоданием и потерей веса. Другими причинами функциональных нарушений являются чрезмерные физические нагрузки (профессиональный спорт) и масса тела ниже критического уровня.

Клиника. При врожденной патологии дефицит гонадолиберина проявляется отсутствием или недоразвитием вторичных половых признаков и первичной аменореей (отсутствие месячных после 16 лет). Возрастное усиление функциональной активности коры надпочечников обуславливает незначительное оволосение лобка. Следствием эстрогенной недостаточности является характерное евнухоидное строение скелета. Больные имеют нормальный или высокий рост, относительно длинные конечности (позднее закрытие эпифизарных зон роста вследствие эстрогенной недостаточности). При определении «костного» возраста обнаруживается отставание биологического возраста от календарного.

Специальное гинекологическое обследование выявляет гипоплазию наружных и внутренних половых органов. Обследование с помощью эхографии показывает: матка значительно меньше возрастной нормы, угол между телом и шейкой матки не выражен, соотношение размеров матки и шейки приближается к единице. Средний объем яичников меньше возрастной нормы, при этом в них сохранен фолликулярный аппарат. Менее выраженные нарушения секреции гонадолиберина приводят к незавершенному пубертатному развитию, вторичной аменорее или ановуляции на фоне опсолигоменореи. В некоторых случаях возможна спонтанная овуляция и наступление беременности. У большинства женщин врожденная недостаточность секреции гонадолиберина не сопровождается аносмией и нарушением продукции других гормонов передней доли гипофиза.

Клинические проявления гипогонадизма встречаются у большинства больных с краниофарингиомами, причем нередко недостаточность яичников наблюдается за несколько лет до развития неврологической симптоматики. При опухолях, гранулематозных, воспалительных заболеваниях гипоталамуса, сосуди-

стой патологии гипогонадотропная недостаточность яичников является частым, но второстепенным по значению проявлением основного заболевания. К признакам, указывающим на вовлечение в патологический процесс гипоталамуса, относятся нарушения циркадных ритмов выделения нейрого르몬ов, сна и бодрствования, пищевого поведения (ожирение или потеря массы тела), терморегуляции (гипотермия, гипертермия, пойкилотермия), развитие несахарного диабета, гемианопсия с выпадением, например, нижних полей зрения.

Гистиоцитоз X представляет собой заболевание, характеризующееся инфильтрацией кожи, костной ткани, внутренних органов гистиоцитами, содержащими большое количество липидов. Вовлечение в патологический процесс легких, печени, селезенки сопровождается нарушением их функции. К другим проявлениям относятся участки разрежения костной ткани (черепа, таза, ребер, позвоночника, трубчатых костей конечностей), расшатывание и выпадение зубов. Инфильтрация гипоталамуса чаще всего проявляется задержкой роста, полового развития и несахарным диабетом. Единственным проявлением заболевания у взрослых женщин может быть аменорея.

Диагностика. При определении гонадотропинов и эстрадиола в крови больных с гипогонадотропной аменореей обнаруживается существенное снижение их уровня. Содержание гонадотропинов в крови соответствует препубертатному возрасту (ФСГ и ЛГ ниже 1–1,5 МЕ/л), уровень эстрадиола — 100–150 пкмоль/л. Сохранность реакции гонадотрофов гипофиза на экзогенный гонадолиберин является основным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим разграничить первично-гипофизарную и первично-гипоталамическую гонадотропную недостаточность. Однако длительное отсутствие гипоталамической стимуляции приводит к уменьшению числа рецепторов к гонадолиберину на гонадотрофах гипофиза и снижению реакции, которая восстанавливается лишь при повторных введениях препарата.

Для исключения опухолевых процессов проводится компьютерная рентгеновская и/или магнитно-резонансная томография головного мозга. Кальцинаты в опухоли гипоталамуса характерны для краниофарингиомы. Магнитно-резонансная томография позволяет выявить анатомические дефекты в строении переднего мозга, граничащего с гипоталамусом (например, недоразвитие или отсутствие ольфакторных бороздок). Однако у большинства больных с изолированной гонадотропной недостаточностью установить органическую причину гипоталамических нарушений не удается.

Лечение направлено на устранение дефицита половых стероидных гормонов в крови и восстановление фертильности. Если имеются недостаточно развитые вторичные половые признаки, гипоплазия матки, первоначально проводится непрерывная терапия эстрогенами в течение 4–6 мес. С этой целью используются пероральные препараты: эстрадиол или эстрадиола валерат по 2 мг в сутки, этинилэстрадиол в дозе 50 мкг в сутки. Возможно применение транскутаных пластырей, содержащих эстрадиол. Затем переходят на циклическую терапию эстрогенами и гестагенами. Предпочтение следует отдать натуральным эстрогенам (эстрадиол, эстрадиола валерат), которые назначаются в течение 21 дня. Гестагены (прогестерон (утрожестан) 200 мг в сутки, дидрогестерон 20 мг в сутки) назначаются с 16-го по 25-й день индуцированного цикла. Возможно применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, используемых для заместительной гормональной терапии в перименопаузальном

периоде. Индукция овуляции при гипоталамическом гипогонадизме возможна с помощью импульсного введения гонадолиберина или последовательного применения менопаузального и хорионического гонадотропинов.

4.3.3. Гипогонадотропная недостаточность яичников при гиперпролактинемии и дефиците массы тела

Гиперпролактинемическая недостаточность яичников обнаруживается у 20–30 % женщин с функциональным бесплодием. Гиперпролактинемическая аменорея относительно редко бывает первичной и обычно развивается в возрасте от 20 до 40 лет.

Гиперпролактинемическая ановуляция в выраженной форме является одной из форм гипогонадотропной овариальной недостаточности. Тем не менее у значительной части женщин с гиперпролактинемической недостаточностью яичников уровень ФСГ и ЛГ не выходит за пределы физиологических колебаний уровня гонадотропинов в крови здоровых женщин. В основе нарушения функции яичников при гиперпролактинемии лежит усиление опиоидного торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и повреждение положительной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. В большинстве случаев стойкая гиперпролактинемия имеется у больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза.

Аменорея, связанная с потерей массы тела, составляет 10–15 % от всех форм аменореи, а среди женщин до двадцатилетнего возраста частота этой патологии достигает 40 %. Наиболее частыми причинами похудения являются диетические ограничения, психическое перенапряжение, повышенная физическая нагрузка, желудочно-кишечные заболевания или сочетание этих факторов. У некоторых больных заболевание протекает с выраженным психотическим компонентом, проявляющемся в отказе от приема пищи и искусственно вызываемых рвот (нервная анорексия).

Жировая ткань играет значительную роль в становлении менструальной и репродуктивной функции. В пубертатном периоде в связи с увеличением количества жировой ткани, в которой происходит ароматизация андростендиона в эстрон, значительно увеличивается содержание эстрогена в крови. Под действием эстрогена повышается порог чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию эстрогенов, следствием чего является повышение базального уровня гонадотропинов, что, в свою очередь, приводит к росту фолликулов в яичниках. Появляются антральные фолликулы, чувствительные к гонадотропной стимуляции, возрастает секреция эстрадиола яичниками. Жировые клетки (адипоциты) продуцируют также тканевой гормон лептин, способный усиливать секрецию гонадолиберина гипоталамусом. Для начала полового развития необходимо, чтобы масса тела была не менее 45–47 кг.

Нормальный менструальный цикл сохраняется в том случае, когда содержание жира в женском организме составляет около 20 % от массы тела. Недостаток жировой ткани сопровождается недостаточной продукцией лептина адипоцитами, что оказывает тормозящее действие на секрецию гонадолиберина гипоталамусом. Конверсия андростендиона в эстрон, происходящая в жировой ткани, также снижена. При снижении веса уменьшаются содержание эстрогена в крови

и коэффициент эстрон/андростендион, что отражает уменьшение жировой ткани и связанного с этим перехода андрогенов в эстрогены.

Развитие аменореи на фоне потери массы тела связано не только со снижением количества подкожно-жировой клетчатки, приводящим к нарушению метаболизма половых стероидных гормонов. При этой форме аменореи усилено опиоидное торможение секреции гонадолиберина гипоталамусом, повышена активность дофаминергической системы гипоталамуса, снижена чувствительность гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. В результате этих нарушений полноценное функционирование механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом невозможно. Высокая чувствительность гипофиза к ингибирующему действию эстрогенов не позволяет фолликулам развиваться, в результате взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе у больных с аменореей, связанной с потерей массы тела, соответствуют допубертатным.

Клиника. Дефицит массы тела и связанная с ним гипогонадотропная овариальная недостаточность в пубертатном возрасте приводит к нарушению полового созревания. Задержка полового развития, как правило, имеет место при массе тела менее 80 % от идеальной для данного роста. Отдельные больные проявляют негативное отношение к формированию вторичных половых признаков.

У здоровых женщин относительно небольшое (3–4 кг) снижение массы тела в течение одного менструального цикла может привести к ановуляции. Потеря веса чаще предшествует прекращению месячных, но в ряде случаев происходит после наступления аменореи. Гормональная недостаточность яичников, связанная с дефицитом массы тела, проявляется первичной аменореей, вторичной аменореей или опсоолигоменореей. Степень снижения массы может варьировать от незначительной до развития кахексии. Выраженность нарушений менструального цикла зависит от степени снижения массы тела. Аменорея, связанная с дефицитом массы тела, сопровождается снижением минеральной плотности костей и развитием остеопороза.

Диагностика. Выявление дефицита массы тела не вызывает затруднений. При осмотре больной определяется индекс массы тела. Он не должен быть менее 18. По данным ультразвукового исследования, приблизительно у 40 % больных выявляется вторичный поликистоз яичников, не сопровождающийся гиперандрогемией. В крови больных снижен уровень ФСГ, ЛГ, пролактина и эстрадиола. При этом чем меньше масса тела, тем ниже уровень гонадотропинов в крови. Гипопрولاктинемия, наблюдаемая у части больных, связана с низким содержанием эстрогенов в крови, являющихся стимуляторами секреции пролактина.

Лечение. Прежде всего необходимо устранить причины, способствующие снижению веса. С этой целью рекомендованы рациональное питание, увеличение калорийности диеты, снижение физических нагрузок, лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, при необходимости — парентеральное питание, психотерапия, при нервной анорексии — психотропные препараты (антидепрессанты). Уменьшению аноректических явлений и повышению массы тела способствует рецепторный антагонист дофамина метоклопрамид (церукал). Заместительная гормональная терапия эстрогенами и гестагенами также направлена на повышение массы тела и восстановление механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Восстановление механизма положительной обратной связи и возобновление менструальной функции происходит после

достижения массы тела, составляющей 90 % и более от «идеальной». При сохранении гипогонадотропной аменореи после нормализации массы тела овуляция может быть индуцирована гонадотропинами или препаратами гонадолиберина в импульсном режиме (см. выше).

4.3.4. Эстрогенсекретирующие опухоли

Эстрогенсекретирующей активностью обладают опухоли стромы полового тяжа (гранулезоклеточные опухоли и текомы яичников) и эстромы надпочечников. Гранулезоклеточные опухоли возникают из гранулезных клеток фолликула и составляют 2–3 % среди всех первичных опухолей яичника. Они встречаются в любом возрасте — от детского до постменопаузального. Текомы — стромальные опухоли, клетки которых содержат большое количество богатой липидами цитоплазмы и напоминают тека-клетки фолликула. Частота их распространения — 2,5 %. Имеют солидное строение, капсулу, плотную консистенцию, содержат мелкие кистозные полости. Обнаруживаются преимущественно у женщин в постменопаузальном возрасте.

Избыточная продукция эстрогенов в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи приводит к снижению уровня гонадотропинов в крови.

Клиника. Клинические проявления обусловлены гормональной активностью опухоли и зависят от возраста больной. В детском возрасте наблюдается ложное преждевременное половое созревание. Как и при истинном преждевременном половом созревании, отмечаются раннее телархе, ускорение роста, адренархе. У некоторых девочек появляются ациклические маточные кровотечения. При этом овуляторные менструальные циклы отсутствуют.

В репродуктивном возрасте появляются ациклические маточные кровотечения, возможно развитие гиперпластических процессов в эндометрии. У женщин постменопаузального возраста возобновляются нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, обусловленные гиперплазией эндометрия. Имеется высокий риск развития рака эндометрия.

Диагностика. Уровень эстрадиола в крови больных девочек повышен, тогда как уровень гонадотропинов соответствует допубертатному возрасту. В отличие от истинного преждевременного полового созревания секреторная реакция гипофиза на экзогенный гонадолиберин снижена и соответствует допубертатному возрасту. При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляется не соответствующее возрасту увеличение размеров матки, возможно выявление опухоли яичника, антральные фолликулы в яичниках отсутствуют.

При обследовании женщин репродуктивного возраста уровень эстрадиола намного превышает его физиологические значения в крови здоровых женщин (абсолютная гиперэстрогемия). Уровень гонадотропинов в крови снижен. Такое же соотношение наблюдается и у женщин постменопаузального возраста. Для уточнения диагноза проводится МРТ яичников и надпочечников.

Лечение. Необходимо хирургическое удаление гормонально-активных опухолей яичников или надпочечников с последующим гистологическим исследованием для определения гистотипа опухоли. После удаления опухоли симптомы преждевременного полового созревания претерпевают обратное развитие.

4.3.5. Полиостозная фиброзная дисплазия (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта)

Это — системное заболевание, связанное с мутацией гена, ответственного за активацию аденилатциклазной системы клеток. Яичники автономно, независимо от гонадотропной стимуляции, продуцируют эстрогены, уровень гонадотропинов в крови при этом низкий. Основными проявлениями болезни являются фиброзная остеодисплазия, светло-коричневая («кофейная») пятнистая пигментация кожи и преждевременное половое развитие. Могут присутствовать симптомы гиперфункции щитовидной железы. Первым проявлением преждевременного полового созревания при этом заболевании являются маточные кровотечения. Они появляются задолго до наступления телархе и адренархе. При подозрении на синдром полиостозной фиброзной дисплазии показана рентгенография черепа и трубчатых костей. Этиологические методы лечения данного заболевания не разработаны. Для уменьшения проявлений гиперэстрогемии используются синтетические гестагены (медроксипрогестерона ацетат).

4.4. ГИПЕРГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

4.4.1. Этиология и патогенез

Гипергонадотропная овариальная недостаточность возникает вследствие первичного поражения яичников. В основе патогенеза гипергонадотропной первично-яичниковой недостаточности лежит выраженный дефицит фолликулов вплоть до их полного отсутствия, результатом чего является абсолютная эстрогенная недостаточность. Дефицит фолликулов может быть врожденным, но специфические клинические проявления развиваются лишь со времени пубертатного периода. После полового созревания гипергонадотропная недостаточность проявляется аменореей при снижении общего числа фолликулов до критически низкого уровня, в результате чего циклическая деятельность яичников становится невозможной.

Снижение уровня эстрадиола в крови ниже порогового (менее 100 пкмоль/л) включает механизм отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом и служит непосредственной причиной повышения содержания гонадотропинов в крови. При этом уровень ФСГ в крови повышается в большей степени (в 10—12 раз), чем уровень ЛГ (в 3—4 раза). Это связано со снижением секреции яичниками ингибина, избирательно тормозящего секрецию ФСГ гипофизом, и с тем, что ФСГ имеет более продолжительный период полужизни в циркуляции (80—120 мин) по сравнению с ЛГ (12—15 мин). Дефицит эстрогенов снижает тонус эндогенной опиоидной системы, осуществляющей тормозящее влияние на секрецию гонадолиберина гипоталамусом.

К этиологическим факторам первично-яичниковой недостаточности относятся количественные или структурные хромосомные аберрации, моногенные и полигенные нарушения, инфекционное (корь, краснуха, герпес) поражение гонад, длительное воздействие ово- и гонадотоксических факторов (физических и химических), ятрогенные факторы (овариоэктомия, лучевая и химиотерапия), аутоиммунное поражение яичников. Примером естественной первичной недостаточности яичников может служить постменопаузальная гипергонадотропная аменорея.

Наиболее частой причиной первичной овариальной недостаточности являются различные формы дисгенезии гонад, связанные как с хромосомными или генными аномалиями, так и с поражением гонад в эмбриональном или постнатальном периодах.

4.4.2. Типичная форма дисгенезии гонад

Этиология и патогенез. Классическим вариантом числовой хромосомной аномалии является моносомия по X-хромосоме (45X, синдром Шерешевского—Тернера), описываемый как типичная форма дисгенезии гонад. Возможны многочисленные мозаичные варианты кариотипа при дисгенезии гонад (45X/46XX, 45X/47XXX, 45X/46XX/47XXX), структурные аномалии X-хромосомы: делеция короткого или длинного плеча (46XXc-, 46XXp-), изохромосома по длинному или короткому плечу, изодицентрическая X-хромосома, кольцевидная, встроенная X-хромосома. В длинном плече X-хромосомы установлена так называемая «критическая» зона (X₁₃—X₂₆), интактность которой в обеих X-хромосомах необходима для нормального развития яичников.

Клиника. Дисгенезия гонад может быть выявлена уже в период новорожденности или раннем детском возрасте. Новорожденные обычно имеют низкий вес (менее 2900 г), иногда у них наблюдается лимфатический отек конечностей. С первого года жизни у больных детей отмечается отставание в росте, отсутствует пубертатный скачок роста. Средний рост взрослых женщин не превышает 150 см. Постоянными признаками синдрома являются низкорослость и половой инфантилизм. К другим частым проявлениям относятся врожденные стигмы: бочкообразная форма грудной клетки с широко расставленными гипопластичными сосками, короткая шея с низким ростом волос и крыловидными кожными складками, неправильная форма ушных раковин, птоз верхнего века, высокое («готическое») небо, деформация зубов, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, множественные пигментные пятна на коже. Часто у больных имеются врожденные пороки сердца, крупных сосудов, почек. В пубертатном возрасте вторичные половые признаки не развиваются. У больных с типичной формой дисгенезии гонад наружные половые органы гипопластичны, на месте внутренних половых органов обнаруживаются тяж или гипопластичная матка, резко гипопластичные гонады, вернее их рудименты.

При мозаичных формах дисгенезии гонад четкой корреляции между генотипом и фенотипом не прослеживается. Количество фолликулов в яичниках может варьировать от неизмененного до их полного отсутствия. В случае сохранения части фолликулярного аппарата развивается стертая форма дисгенезии гонад, при которой возможно спонтанное половое развитие, период регулярных менструаций или олигоменореи, после чего наступает вторичная гипергонадотропная аменорея. Описаны редкие случаи ненарушенной репродуктивной функции у больных с мозаичным кариотипом 45X/46XX.

Диагностика. Как правило, диагностика типичной формы дисгенезии гонад не представляет затруднений в связи с характерными клиническими проявлениями и данными лабораторных исследований. Гормональное исследование выявляет высокий уровень гонадотропинов и низкое содержание эстрадиола в крови. Гипергонадотропная аменорея является показанием для определения полового хроматина и проведения кариотипирования. Отсутствие полового хроматина в клетках буккаль-

ного эпителия и наличие клона клеток с моносомией по X-хромосоме являются подтверждением диагноза дисгенезии гонад.

Специальные методы исследования: эхография органов малого таза и лапароскопия выявляют отсутствие гонад и рудиментарную или гипопластичную матку.

К дополнительным методам исследования относится рентгенография кистей рук, выявляющая задержку созревания скелета.

В диагностике стертой формы дисгенезии гонад основное значение принадлежит определению кариотипа, которое должно проводиться всем больным с гипергонадотропной первичной или вторичной аменореей.

4.4.3. Чистая дисгенезия гонад (синдром Свайера)

Этиология и патогенез. При чистой дисгенезии гонад (синдром Свайера) сохранены обе половые хромосомы (46XX или 46XY), и развитие заболевания предположительно связано с нарушением миграции половых клеток или их гибелью в процессе эмбриогенеза в результате воздействия инфекционных, токсических факторов или генных мутаций.

Клиника. Как правило, больные обращаются к врачу в пубертатном возрасте в связи с отсутствием вторичных половых признаков и менструаций. Больные характеризуются нормальным или высоким ростом с удлинненными конечностями (позднее закрытие зон роста), отсутствием соматических аномалий, неразвитыми молочными железами, отсутствием или слабым оволосением лобка и подмышечных впадин. При обследовании выявляются инфантильные, развитые по женскому типу наружные половые органы, рудиментарная матка и двусторонние гонадные тяжи. У больных с кариотипом 46XX при неполной дисгенезии могут присутствовать гипопластичные яичники, вырабатывающие достаточное количество эстрогенов, чтобы вызвать некоторое развитие молочных желез и несколько менструаций до наступления вторичной аменореи. У части больных с кариотипом 46XX может иметь место синдром Шерешевского–Тернера. Дисгенетические яички могут продуцировать определенное количество тестостерона. В этих случаях у новорожденных иногда наблюдается небольшое увеличение клитора, а в пубертатном периоде — признаки вирилизации.

Диагностика. В основе диагностики лежат клинические проявления, определение уровня гонадотропинов и эстрадиола в крови, кариотипирование, ультразвуковое исследование органов малого таза и лапароскопия. При гормональном обследовании определяется повышение уровня гонадотропинов в крови и абсолютная эстрогенная недостаточность. При эхографии и диагностической лапароскопии обнаруживается рудиментарная матка и двухсторонние гонадные тяжи. Гистологическое исследование показывает, что тяжи состоят из соединительной ткани, напоминающей овариальную строму, иногда с вкраплениями в нее эпителиальных клеток Лейдига и/или единичных дегенерирующих примордиальных фолликулов. Кариотипирование выявляет нормальный кариотип 46XX или 46XY.

4.4.4. Смешанная дисгенезия гонад

Этиология и патогенез. При мозаичных вариантах кариотипа с наличием Y-хромосомы (45X/46XY, 45X/47XXY, 46XX/46XY, 45X/46XY/47XXY) может наблюдаться асимметрия в строении гонад, одна из которых представляет дисге-

нетическое яичко — смешанная дисгенезия гонад. Использование ДНК-зондов позволяет установить микротранслокацию участка Y-хромосомы на аутосому или обмен участками между X-хромосомой и Y-хромосомой. Маленькая кольцевидная хромосома у больных с дисгенезией гонад может быть производным Y-хромосомы, а не дериватом X-хромосомы.

Клиника. При дисгенезии гонад у лиц с наличием в кариотипе Y-хромосомы обычно отсутствует низкорослость и другие стигмы типичной формы моносоми по X-хромосоме. Больные чаще всего хорошо развиты физически, имеют нормальный или высокий рост с некоторыми мужскими чертами в строении фигуры (широкие плечи, узкий таз), женские наружные половые органы. В пубертатном возрасте появляется вторичное половое оволосение, но молочные железы не развиты или развиты недостаточно. При обращении к врачу больные предъявляют жалобы на отсутствие молочных желез и менструаций, симптомы маскулинизации.

При осмотре выявляется отсутствие или слабое развитие молочных желез, наличие вторичного полового оволосения, наружные половые органы обычно сформированы по женскому типу с различной степенью маскулинизации (от гипертрофии клитора до уrogenитального синуса). Внутренние половые органы представлены гипопластичной маткой, фиброзным тяжом (соединительная ткань, напоминающая овариальную строму) с одной стороны и дисгенетической гонадой с элементами тестикулярной ткани с другой. С практической точки зрения важно, что присутствие Y-хромосомы или ее части в хромосомном наборе резко повышает риск малигнизации дисгенетических гонад. К 30-летнему возрасту злокачественные опухоли (гонадобластомы, дисгерминомы) развиваются из тестикулярных клеточных элементов более чем у 70 % больных. Стремительная вирилизация может быть признаком андрогенсекретирующей опухоли дисгенетического яичка.

Диагностика. Как и при других формах дисгенезии гонад, диагностика заключается в определении уровня гонадотропинов и половых стероидных гормонов в крови, кариотипировании, ультразвуковом исследовании органов малого таза и лапароскопии с гистологическим исследованием ткани гонад.

Нарушение закладки гонад может быть следствием моногенных нарушений, например, галактоземии. Возможной причиной развития овариальной недостаточности является непосредственное отрицательное влияние галактозы и ее метаболитов на паренхиму яичника в эмбриональном периоде или снижение биологической активности молекул эндогенных гонадотропинов, содержащих галактозу и галактозамин (Fraser I. S. [et al.], 1986; Levy H. L. [et al.], 1984).

В случае полигенных нарушений помимо нарушения закладки гонад наблюдаются множественные стигмы дисэмбриогенеза. Описаны формы аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно наследуемой дисгенезии гонад в сочетании с аномалиями развития глазных щелей (птоз, блефарофилоз, эпикант) или с нейросенсорной глухотой. Недостаточностью яичников сопровождаются также некоторые хромосомные заболевания, не связанные с половыми хромосомами, например трисомия по 13-й или 18-й аутосомам.

Лечение. При типичной форме дисгенезии гонад лечение должно быть направлено, в первую очередь, на устранение низкорослости. С этой целью применяются препараты соматотропина, анаболические стероиды, низкие дозы тироксина. При наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее фрагментов лечение долж-

но начинаться с удаления гонад в связи с высоким риском развития опухоли (часто злокачественной) дисгенетической гонады. Для стимуляции развития вторичных половых признаков проводится терапия эстрогенами в непрерывном режиме в течение 4–6 мес. (при наличии в кариотипе Y-хромосомы только после гонадэктомии). В дальнейшем всем больным с первичной или вторичной гипергонадотропной аменореей проводится длительная циклическая заместительная терапия эстрогенами (предпочтительно натуральными) и гестагенами.

4.4.5. Синдром тестикулярной феминизации

Этиология. Заболевание наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный или доминантный признак и обусловлено резистентностью тканей-мишеней к действию андрогенов вследствие дефектов клеточных рецепторов андрогенов. Больные имеют мужской кариотип (46XY) и мужские гонады, расположенные в малом тазу или паховых складках. Внутриутробно вольфов проток при отсутствии влияния тестостерона и дигидротестостерона дегенерирует. Производные мюллеровых протоков (матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища) не развиваются, так как яички вырабатывают антимюллеров фактор. Формирование наружных половых органов происходит автономно по женскому типу с коротким, слепо заканчивающимся влагалищем.

Клиника. Больные всегда воспитываются как девочки. В пубертатном возрасте у них развиваются молочные железы и фигура приобретает женское строение под действием эстрогенов, конвертирующихся из андрогенов. Как правило, больные имеют нормальный рост. При гинекологическом осмотре выявляются нормально развитые по женскому типу наружные половые органы и слепо заканчивающееся влагалище. Вторичное оволосение отсутствует или развивается слабо. Молочные железы обычно имеют достаточно большие размеры, но соски и околососковые кружки бледные и недостаточно развиты. При обращении к врачу больные предъявляют жалобы на отсутствие месячных.

Диагностика. При гормональном обследовании больных с тестикулярной феминизацией определяется нормальный или сниженный уровень тестостерона в крови. Содержание эстрадиола в крови выше, чем у здоровых мужчин. Уровень гонадотропинов в крови повышен вследствие резистентности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию андрогенов. Диагноз тестикулярной феминизации подтверждается кариотипированием (46XY) и обнаружением при лапароскопии мужских гонад.

Лечение. Из-за высокой опасности малигнизации гонад их следует удалять предпочтительно после появления вторичных половых признаков. После гонадэктомии проводится заместительная гормональная терапия эстрогенами (эстрадиол или эстрадиола валерат, 2 мг в сутки) в непрерывном режиме.

4.4.6. Ятрогенная первично-яичниковая недостаточность

Ряд медицинских воздействий на организм женщины может привести к недостаточности яичников. Это — лучевые воздействия, использование цитостатиков, применяемых при онкозаболеваниях, овариоэктомия или резекция яичников по поводу СПЯ, эндометриоза и опухолевых заболеваний. Гипергонадотропная первично-овариальная недостаточность может быть следствием радиационного

поражения яичников. «Пороговой» дозы радиационного воздействия на гонады не существует. Облучение яичников в дозе 200–250 рад вызывает их недостаточность у 60 % женщин. Местная доза в 800 рад приводит к стойкой овариальной недостаточности у всех подвергнутых облучению женщин.

Одним из основных факторов, способствующих возникновению первично-овариальной недостаточности, является аутоиммунное поражение яичников, приводящее к развитию гипергонадотропной аменореи приблизительно в половине случаев.

4.4.7. Гипергонадотропная форма аутоиммунного оофорита

Этиология и патогенез. Частое (до 50 %) сочетание аутоиммунного оофорита с другой аутоиммунной патологией (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунном поражении щитовидной и околощитовидных желез, коры надпочечников, витилиго, гломерулонефритом) (Мешкова И. П. [и др.], 2000; Потин В. В. [и др.], 2000; MacLagen N. [et al.], 2001) подтверждает генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунного оофорита и указывает на патогенетическую общность различных форм системной и органной аутоиммунной патологии. Процесс атрезии фолликулов у здоровых женщин обеспечивается иммунологическими механизмами. В норме он протекает циклически с участием цитокинов (трансформирующие факторы роста α и β , фактор некроза опухолей α , фактор роста фибробластов, интерлейкин-1) и инициируется интерфероном- γ , который секретируется резидентными макрофагами и клетками гранулы. Перманентное, а не циклическое, как в физиологических условиях, освобождение цитокинов с вовлечением все большего числа фолликулов приводит к овариальной недостаточности.

При аутоиммунной патологии интерферон- γ , секретируемый активированными Т-лимфоцитами, приводит к эктопической экспрессии антигенов системы HLA класса II клетками гранулы, что делает их аутоантигенами. Развитие аутоиммунного оофорита сопровождается увеличением соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров за счет относительного увеличения популяции Т-хелперов и снижения популяции Т-супрессоров, снижением активности натуральных киллеров. При этом значительная роль принадлежит клону CD4 Т-клеток, за счет которых происходит инфильтрация тканей яичников. Происходит увеличение субпопуляции CD4- и CD8-клеток при снижении соотношения CD4/CD8. Помимо прямого цитотоксического действия на структуры пораженного яичника Т-клетки оказывают стимулирующее влияние на продукцию антиовариальных аутоантител В-лимфоцитами (Tung K. S. [et al.], 2001; Van Kasteren Y. M. [et al.], 2000). В физиологических условиях происходит элиминация аутореактивных В-клеток, при нарушении этого процесса развивается аутоиммунное заболевание.

Иммуноглобулины, в свою очередь, также оказывают комплементзависимое цитотоксическое действие на клетки-мишени. Исследование полученной при лапароскопии ткани яичников больных аутоиммунным оофоритом показало, что у большинства женщин (69,0 и 41,4 % соответственно) возрастает концентрация иммуноглобулинов классов М и G, в 13,8 % случаев увеличивается содержание в тканях яичников иммуноглобулинов класса А. У всех больных отмечено увеличение содержания С3-компонента системы комплемента (Потин В. В. [и др.], 2000). Активация аутореактивных Т-клеток может произойти в результате

молекулярной мимикрии, происходящей на уровне структуры белков, на которые реагируют Т-клетки.

Молекулярная мимикрия может быть обусловлена общностью некоторых аминокислотных остатков в структуре овариальных и эндогенных неовариальных или чужеродных белков, в частности микробных или вирусных (перекрестная реактивность). Белки яичников становятся мишенью аутоагрессии. Кроме того, бактериальная или вирусная инфекция, стимулируя поликлональные В-клетки, может вызвать нарушение элиминации аутореактивных В-клеток и инициировать аутоиммунное заболевание. Химические агенты могут имитировать специфический иммунный ответ, перекрестно реагирующий с собственными тканями, или, связываясь с тканями организма, усиливать их иммуногенность.

Инициация аутоиммунного оофорита заключается в индукции сильного персистирующего Т-клеточного ответа против собственных антигенов, в результате которого происходит деструкция тканей и многократная стимуляция В-клеточного ответа. Циркулирующие антитела, определяемые у больных аутоиммунным оофоритом, направлены против клеток гранулезы, теки, против яйцеклетки, против отдельных структур стероидпродуцирующих клеток яичников (цитоплазмы, мембраны), против рецепторов к гонадотропинам и непосредственно к гонадотропинам. Когда аутоантитела направлены против примордиальных фолликулов, повреждается фолликулярный аппарат яичников, вплоть до его полного уничтожения и замещения соединительной тканью (Потин В. В. [и др.], 2000). Дефицит фолликулов приводит к развитию вторичной гипергонадотропной аменореи. В случае выработки аутоантител к рецепторам гонадотропинов развивается форма аутоиммунного оофорита, обусловленная рефрактерностью яичников к гонадотропной стимуляции (синдром резистентных яичников).

Клиника. Заболевание обычно начинается с аменореи, нередко ей предшествует опсоолигоменорея. Часто для описания этого состояния в определенном возрастном диапазоне (35—40 лет) используется термин «преждевременное истощение яичников». В анамнезе у этих женщин, как правило, своевременное менархе, нормальные менструальная и репродуктивная функции. Через несколько месяцев после прекращения менструаций развивается симптомокомплекс, характерный для постменопаузального периода, включающий в себя психоэмоциональные (раздражительность, бессонница, слабость, беспокойство, депрессия, невнимательность), вазомоторные (приливы жара, повышенная потливость, головные боли, сердцебиения) и метаболические (остеопороз, увеличение атерогенной фракции липидов в крови) и трофические расстройства (сухость кожи и слизистых, ломкость и выпадение волос). На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в молочных железах и половых органах. При ультразвуковом исследовании определяются уменьшенных размеров яичники с отсутствием фолликулов.

У части женщин аутоиммунное поражение яичников развивается через несколько лет после менархе на фоне предшествующей опсоолигоменореи. У больных отмечается наличие аутоиммунных заболеваний и большая частота инфекционных заболеваний в анамнезе. Начало заболевания сами больные часто связывают с перенесенными тяжелыми вирусными заболеваниями, стрессовыми ситуациями. Нередко больные предъявляют жалобы только на отсутствие менструаций. Они имеют правильное телосложение, нормальное развитие вторичных половых признаков, наружных и внутренних половых органов. При ультра-

звуковым исследованием выявляются яичники нормальных размеров с сохраненным фолликулярным аппаратом. Данное состояние описывается как синдром резистентных яичников. Его развитие связано с появлением в циркуляции аутоантител к рецепторам гонадотропинов.

Диагностика. Основными методами диагностики аутоиммунного оофорита являются гистологический, иммуногистологический (реакция прямой иммунофлюоресценции) и метод выявления циркулирующих антиовариальных аутоантител в крови (реакция непрямой иммунофлюоресценции) (Айламазян Э. К. [и др.], 2002; Монсаюо R., Монсаюо Н. Е., 1993).

Гормональное исследование показывает низкий уровень эстрадиола (менее 100–150 пкмоль/л) и высокое содержание гонадотропинов в крови, соответствующее постменопаузальному возрасту.

В настоящее время в связи с широким внедрением в клиническую практику лапароскопических операций все большее значение для диагностики аутоиммунного оофорита приобретает гистологический метод, с помощью которого выявляется специфический клеточный ответ. Аутоиммунному поражению яичников свойственны четко определенные многими исследованиями (Потин В. В. [и др.], 2000; Nelson L. M., 2001), в том числе на экспериментальных моделях, гистологические изменения.

Для аутоиммунного процесса в яичниках характерна воспалительная инфильтрация ткани, представленная лимфоцитами и плазмócитами, реже — эозинофилами. Изначально инфильтрация локализуется во внутренней теке растущих фолликулов, по мере прогрессирования заболевания она распространяется на клетки гранулезы. Постепенно образуется плотная воспалительная корона вокруг фолликулов. В ряде случаев дегенеративные изменения приводят к фиброзированию ткани яичников. Воспалительная инфильтрация может затрагивать желтое тело или его кисты, атретические фолликулы, фолликулярные кисты, периваскулярные и периневральные области, при этом инфильтрация примордиальных фолликулов практически отсутствует. Иммуногистохимическое исследование инфильтратов показывает наличие в них В- и Т-лимфоцитов: супрессоров (Т8+), естественных киллеров (НК), хелперов (Т4+) с преобладанием последних, поликлональных плазмócитов, макрофагов. Макрофаги, в отличие от лимфоцитов, в большей степени представлены в кистозных образованиях, а не в растущих фолликулах.

Метод прямой иммунофлюоресценции позволяет определить непосредственную локализацию иммунных комплексов на структурах яичника. Наиболее часто антитела и комплемент локализуются в клетках стромы и в эндотелии сосудов яичников. Кроме того, они определяются в клетках гранулезы и внутренней теки полостных фолликулов, реже — в теке примордиальных и первичных фолликулов. Наблюдается также сочетанная локализация компонентов иммунных комплексов в эндотелии сосудов и других структурах яичника. Важно отметить, что интенсивность флюоресценции компонентов иммунных комплексов, обнаруживаемых в тканях яичника, соответствует выраженности их лимфоидной инфильтрации.

Наиболее распространен неинвазивный метод непрямой иммунофлюоресценции, с помощью которого аутоиммунный оофорит диагностируется на основании выявления циркулирующих в крови антиовариальных аутоантител. С помощью иммуноферментного метода установлено, что среди аутоантител преоб-

ладают иммуноглобулины классов М и G, причем выделен ряд подклассов последних, что говорит о поликлональности гуморального иммунного ответа по отношению к яичниковым антигенам. С помощью этой методики удалось также выделить антитела, которые реагируют как со свободным ЛГ, так и с гормоно-рецепторным комплексом. Наличие в крови циркулирующих антиовариальных антител сочетается с фиксированными в тканях яичника иммунными комплексами и соответствующими гистологическими проявлениями аутоиммунного воспаления (Потин В. В. [и др.], 2000), что свидетельствует об их цитотоксическом действии на структуры яичника при аутоиммунном оофорите.

В последние годы применяется также метод иммунофильтрации, при помощи которого у больных с гипергонадотропной овариальной недостаточностью выявляются антитела, направленные против стероидогенного энзима 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (Arif S. [et al.], 2001).

Лечение. В терапии аутоиммунных процессов широко используются глюкокортикоидные препараты, оказывающие многофакторное иммуносупрессивное действие, выражающееся в снижении образования Т- и В-лимфоцитов, угнетении функциональной активности Т-лимфоцитов за счет уменьшения продукции интерлейкина-2 и подавлении экспрессии рецепторов к интерлейкину-2. При этом продуцируемые В-лимфоцитами антитела теряют способность соединяться с клеточной поверхностью и комплекментом, что препятствует их цитотоксическому действию. Имеются данные о применении глюкокортикоидных препаратов у больных аутоиммунным оофоритом (Айламазян Э. К. [и др.], 2002). Достоверное снижение уровня циркулирующих антиовариальных в крови аутоантител в результате приема глюкокортикоидных препаратов наблюдается у большинства больных аутоиммунным оофоритом. Однако положительный клинический эффект достигается лишь в единичных случаях в виде временного восстановления менструальноподобных реакций. У всех больных сохраняется гипергонадотропная недостаточность яичников.

Как правило, больным гипергонадотропной аменореей назначается заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами для профилактики осложнений, свойственных гипозагогенемии. Не являются исключением в этом отношении и больные гипергонадотропной формой аутоиммунного оофорита. При этом длительное (не менее 6 мес.) применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов оказывает благоприятный клинический эффект (Габелова К. А. [и др.], 2003). Отмечается значительное снижение уровня антиовариальных аутоантител в крови практически у всех женщин (94,4 %). На фоне заместительной гормональной терапии вследствие снижения уровня гонадотропинов и повышения содержания эстрадиола в крови устраняются негативные последствия гипозагогенемии: исчезают вегетативно-сосудистые проявления, улучшается состояние кожи и слизистых, по данным ультразвукового исследования существенно увеличиваются размеры матки и толщина эндометрия, наблюдаются регулярные менструальноподобные кровоотделения.

Позитивный лечебный эффект комбинированных эстроген-гестагенных препаратов можно связать с несколькими факторами. Прежде всего это известное иммуносупрессивное действие гестагенов, усиливающих активность Т-супрессоров, угнетающих продукцию интерлейкина-2, влияющего на активность Т- и В-лимфоцитов. Эстрогены обладают как стимулирующим, так и подавляющим действием на иммунную систему. Они подавляют активность Т-супрессоров,

усиливают дифференцировку В-клеток и поликлональную продукцию иммуноглобулинов, оказывают стимулирующее действие на активность естественных киллеров и усиливают чувствительность органов-мишеней к их действию. Таким образом, эстрогены могут стимулировать аутоиммунные процессы.

Вместе с тем целый ряд клинических и экспериментальных наблюдений показывает супрессивное или регулирующее действие эстрогенов на некоторые звенья иммунной системы и положительный клинический эффект у больных с аутоиммунными заболеваниями. Имеются данные (Knoferl M. W. [et al.], 2001; McMurragh R. W. [et al.], 2001) об их угнетающем действии на продукцию интерлейкинов, интерферона- γ , цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста, участвующих в процессе атрезии фолликулов. Уменьшение содержания антиовариальных аутоантител в крови на фоне заместительной гормональной терапии при гипергонадотропной форме аутоиммунного оофорита может быть связано как с непосредственным влиянием эстрогенов и гестагенов на иммунный ответ, так и со снижением гонадотропной стимуляции яичников.

Гидролитические ферменты способствуют расщеплению и удалению иммунных комплексов из циркуляции и тканей, угнетают продукцию вновь синтезируемых иммунных комплексов. Они снижают чрезмерную экспрессию адгезивных молекул, в том числе на поверхности аутореактивных Т-лимфоцитов, тем самым снижая активность иммуновоспалительного процесса. Использование энзимотерапии при аутоиммунном оофорите приводит к снижению уровня антиовариальных аутоантител в крови у подавляющего большинства больных. В единичных случаях наблюдается временная ремиссия заболевания (Потин В. В. [и др.], 2002). Рекомендуется лечение гидролитическими ферментами в течение 6 мес. (вобэнзим в дозе 5 драже 3 раза в сутки).

Единственным эффективным методом восстановления фертильности при гипергонадотропной форме аутоиммунного оофорита является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с использованием донорских яйцеклеток. В качестве подготовки к программе ЭКО таким больным показан курс заместительной гормональной терапии в сочетании с гидролитическими ферментами, обладающими иммуномодулирующим действием. Снижение уровня антиовариальных аутоантител в крови при проведении такой терапии уменьшает риск невынашивания беременности.

4.4.8. Гонадотропинсекретирующая аденома гипофиза

Патогенез. Около 25 % опухолей гипофиза без признаков гиперсекреции гипофизарных гормонов секретируют ЛГ, ФСГ или их α - или β -субъединицы (Карлсон Х., 1999). Общая для всех гликопротеидных гормонов (ФСГ, ЛГ и ТТГ) α -субъединица может продуцироваться также соматотропинсекретирующими аденомами. Гонадотропинома — опухоль гипофиза, продуцирующая преимущественно ФСГ и, реже, ЛГ. Гонадотропиномы могут развиваться как у лиц с неизменной репродуктивной функцией в прошлом, так и на фоне предшествующего гипогонадизма.

Клиника. Гонадотропиномы долго не дают специфических клинических проявлений и к моменту выявления обычно представляют собой крупные макроаденомы. Они проявляются неврологическими симптомами: частыми головными болями, нарушением зрения. Аденоматозные гонадотрофы так же, как и интактные, реагируют на гонадолиберин и эстрадиол, поэтому на начальных

стадиях гонадотропинома не нарушает репродуктивную функцию. Достигая больших размеров, она может проявиться гипергонадотропной аменореей.

В детском возрасте наличие гонадотропиномы приводит к истинному преждевременному половому созреванию по изосексуальному типу. При этом, как правило, сохраняется нормальная последовательность появления вторичных половых признаков: первым начинается развитие молочных желез, затем наступает адренархе, ускорение роста и менархе. Вторичные половые признаки могут прогрессировать быстрее, чем при нормальном половом созревании, возможно появление первых месячных в течение года после начала телархе. Повышенная продукция половых стероидных гормонов приводит к увеличению скорости роста и раннему закрытию эпифизарных зон роста трубчатых костей. В результате больные девочки в детстве отличаются высоким по сравнению со сверстницами ростом, а к пубертатному возрасту — низкорослостью. Их рост не превышает 150–155 см.

Диагностика. Гормональное обследование у женщин с аменореей, вызванной наличием гонадотропиномы выявляет стойкое повышение ФСГ при неизменном уровне ЛГ и повышении содержания α -субъединицы в крови. Содержание эстрадиола в крови может соответствовать его уровню в фолликулярной фазе у здоровых женщин или быть сниженным. В детском возрасте при преждевременном половом созревании, обусловленном гонадотропиномой, полноценный овуляторный цикл не формируется. В этом случае в крови определяется необычно высокий уровень ФСГ (более 15–20 МЕ/л) и, реже, ЛГ, характерный для взрослых женщин уровень эстрадиола и низкий уровень прогестерона в крови. Чувствительность гонадотрофов к гонадолиберину не нарушена.

Диагноз гонадотропиномы может быть подтвержден с помощью тестов с тиролиберином и бромокриптином. При проведении пробы с тиролиберином может наблюдаться неспецифическое увеличение уровня гонадотропинов в крови. Иногда в клетках гонадотропиномы имеются рецепторы к дофамину (в физиологических условиях они отсутствуют). В этих случаях прием 5 мг бромокриптина вызывает заметное (более 50 %) снижение уровня гонадотропинов в крови. При ультразвуковом исследовании выявляются увеличенные, нередко поликистозно измененные яичники. У девочек наблюдается увеличение размеров матки.

При макрогонадотропиномах с супраселлярным ростом может наблюдаться битемпоральная гемианопсия. Подтверждает диагноз обнаружение опухоли с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Преждевременное половое созревание может быть обусловлено другими органическими поражениями головного мозга, приводящими к преждевременному становлению импульсной секреции гонадолиберина гипоталамусом. К ним относятся опухоли мозга — гамартома, глиома, астроцитомы, эпендимомы, опухоль эпифиза; сосудистая патология, воспалительные заболевания — энцефалит, менингит, черепно-мозговые травмы, гидроцефалия, арахноидальные кисты, образующиеся после инфекционного процесса или хирургического вмешательства, нейрофиброматоз с поражением гипоталамуса, а также идиопатическое раннее спонтанное усиление секреции гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом, не связанным с врожденными аномалиями или заболеваниями ЦНС.

Преждевременное половое созревание в 5–6-летнем возрасте, обусловленное гиперсекрецией гонадотропных гормонов, может быть проявлением синдрома Рассела—Сильвера. Это врожденное заболевание, характеризующееся внутриутробной задержкой развития, поздним закрытием большого родничка и нарушением формирования скелета в раннем детском возрасте. Для больных характерна низкорослость (рост менее 155 см), своеобразное строение лицевого черепа (треугольное лицо), нередко — асимметрия туловища и конечностей.

Лечение. Как и при терапии других аденом гипофиза, при лечении гонадотропином используются хирургические и лучевые методы терапии. При наличии в гонадотропинах дофаминовых рецепторов могут быть применены агонисты дофамина, например бромкриптина, под контролем уровня гонадотропинов в крови. При появлении гонадотропиномы в допубертатном возрасте преждевременное половое созревание может быть заторможено с помощью агонистов гонадолиберина (бусерелина, нафарелина, золадекса). На фоне терапии скорость роста снижается, вторичные половые признаки не прогрессируют и подвергаются обратному развитию.

4.5. НОРМОГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Нормогонадотропная недостаточность яичников является одной из самых распространенных причин нарушений менструального цикла и бесплодия. Эта форма овариальной недостаточности, характеризующаяся неизменным содержанием гонадотропинов в крови, имеется почти у всех больных с сохраненным менструальным циклом и у значительной части женщин с аменореей. Нормогонадотропная недостаточность яичников может быть начальной стадией других форм овариальной недостаточности (гипогонадотропной или гипергонадотропной).

Нормогонадотропная овариальная недостаточность может быть обусловлена самыми разными овариальными и экстрагонадными факторами. К экстрагонадным факторам, наиболее часто приводящим к развитию нормогонадотропной недостаточности яичников, относятся функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников, надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1 и 2-го типов, гипоталамические нарушения, связанные с повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Недостаточность яичников, связанная с гиперпролактинемией или дефицитом массы тела, фактически является начальной стадией гипогонадотропной аменореи и рассмотрена в соответствующем разделе.

4.5.1. Ожирение

Патогенез. Жировая ткань представляет собой энергетический резерв организма. Помимо этого она имеет формирующие, теплозащитные, теплообразующие и метаболические функции. В жировой ткани под влиянием фермента ароматазы происходит, в частности, превращение андростендиона в эстрон. Жиры из углеводов (липогенез) образуются под влиянием инсулина, секреция которого клетками островков поджелудочной железы регулируется гликемией и закономерно усиливается после приема пищи. Жировые клетки (адипоциты) проду-

цируют лептин, который через специфические рецепторы в вентромедиальной части гипоталамуса (центр насыщения) подавляет аппетит. Другим важным свойством лептина является его способность усиливать секрецию гонадолиберина гипоталамусом и, соответственно, ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ гипофизом.

Количество жировых клеток относительно мало меняется после рождения. Избыточное накопление жира связано с гипертрофией адипоцитов. К появлению ожирения (чрезмерного накопления жира в организме) предрасполагают многочисленные генетические, гормональные и социальные факторы. Вместе с тем обязательным условием гипертрофии адипоцитов является положительный энергетический баланс, когда калорийность потребляемой пищи превышает расход энергии.

Увеличение объема жировой ткани и сопутствующая гиперлипидемия вызывают инсулинорезистентность и ответную гиперинсулинемию. В тех случаях, когда повышенная секреция инсулина поджелудочной железой не уравнивает инсулинорезистентность, возникает нарушение толерантности к глюкозе или явный сахарный диабет 2-го типа. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции и одновременно тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены. Вырабатываемый адипоцитами лептин стимулирует продукцию гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропинов (в первую очередь, ЛГ) гипофизом.

В патогенезе ожирения и возникающей на его фоне овариальной недостаточности важную роль играет усиление секреции бета-эндорфина передней долей гипофиза, что отражает повышение опиоидного торможения секреции гонадолиберина. Вентромедиальное ядро гипоталамуса (центр насыщения) и нейросекреторные клетки, контролирующие секрецию гонадолиберина, находятся в непосредственной анатомической близости, в связи с чем может происходить одновременное повреждение этих областей вследствие травмы, инфекции, опухоли. В этих случаях возникает симптомокомплекс, состоящий из гиперфагии, гиперинсулинемии, ожирения и овариальной недостаточности. В развитии овариальной недостаточности при ожирении помимо центральных нарушений определенную роль играет изменение трансформации половых стероидных гормонов в жировой ткани. Усиленная конверсия андростендиона в эстрон в жировой ткани и связанная с ней хроническая гиперэстрогемия, сенсibiliзирующая гонадотрофы гипофиза к гонадолиберину, приводит к усилению секреции ЛГ и преждевременному пику гонадотропинов, когда доминантный фолликул еще не достигает необходимой для овуляции стадии развития. В результате ановуляция у женщин с ожирением нередко сопровождается вторичным поликистозом яичников, овариальной гиперандрогемией и гирсутизмом.

Гормональная недостаточность яичников при алиментарном ожирении, синдроме поликистозных яичников и сахарном диабете 2-го типа имеет общие причины, к числу которых относятся:

- гиперпродукция гонадолиберина гипоталамусом и ЛГ гипофизом;
- гиперинсулинемия и торможение ароматизации андрогенов в эстрогены в яичниках;
- поликистозная дегенерация яичников и овариальная гиперандрогемия.

Клиника. Осмотр больной позволяет определить наличие, степень и форму ожирения. Степень ожирения устанавливается по отношению к «идеальной» массе тела. Упрощенно «идеальную» массу можно рассчитать по формуле:

$$\text{Рост (см)} - 100 = \text{«идеальный» вес в килограммах.}$$

Индекс массы тела (ИМТ) больной рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

ИМТ здорового взрослого человека колеблется от 18,5 до 24,9.

Распределение жира может быть равномерным, с преимущественным отложением в области ягодиц и бедер (гиноидное, нижнее ожирение), в области лица и верхней части туловища (андроидное, верхнее ожирение) или в области живота (центральное, висцеральное ожирение).

Диагностика. Обследование больных с ожирением должно включать в себя:

- проведение пробы на толерантность к глюкозе;
- гормональное обследование, которое выявляет нормальный уровень гонадотропинов в крови (иногда ЛГ в 1,5–2 раза превышает значение ФСГ), характерный для ановуляции низкий уровень прогестерона в крови на 20–23-й день менструального цикла, нередко — повышенное содержание общего и свободного тестостерона и андростендиона в крови;
- ультразвуковое исследование, выявляющее нормальные или умеренно увеличенные, нередко поликистозноизмененные яичники.

Лечение. Прежде всего необходимо нормализовать массу тела. С этой целью назначается субкалорийная диета с ограничением жиров и исключением быстроусвояемых углеводов. Соблюдение диеты может быть облегчено аноректиками (меридиа), а ее эффективность увеличена приемом ингибитора кишечной липазы (ксеникал). Меридиа (сибутрамин) рекомендуется принимать ежедневно один раз в сутки утром натощак. Начальная доза составляет 10 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 15 мг в сутки. Ксеникал (орлистат 120 мг) принимается по 1 капсуле перед каждым основным приемом пищи. Продолжительность терапии обычно составляет 4–6 мес. Низкокалорийная диета с ограничением жиров и одновременным приемом ксеникала требует дополнительного приема жирорастворимых витаминов (А, D, E, К) в профилактических дозах. При нарушении толерантности к глюкозе субкалорийная диета сочетается с приемом бигуанида метформина (1000–1500 мг в сутки в два приема). У молодых женщин с ненарушенной толерантностью к глюкозе, не имеющих сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, возможно применение максимально переносимых доз тироксина. Супрессивные (подавляющие секрецию ТТГ гипофизом) дозы тироксина обладают липолитическим действием, способностью снижать секрецию пролактина гипофизом и, вероятно, восстанавливать моноаминергическую регуляцию секреции гонадолиберина гипоталамусом. Субкалорийная диета должна сочетаться с дозированным увеличением двигательной активности. При алиментарном ожирении нормализация массы тела приводит к восстановлению овуляторных менструальных циклов.

Иногда ожирение возникает вторично на фоне овариальной недостаточности. Так, у больных с синдромом поликистозных яичников ожирение обусловлено анаболическим эффектом избытка андрогенов.

4.5.2. Синдром поликистозных яичников

Патогенез. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) и связанная с ним овариальная гиперандрогения стоит на втором месте после дефицита массы тела среди причин, вызывающих вторичную аменорею. Это симптомокомплекс, включающий в себя двустороннее увеличение яичников, аменорею, гирсутизм и ожирение.

В основе развития заболевания лежит повышение частоты и амплитуды импульсной секреции гонадолиберина гипоталамусом, приводящее к гиперсекреции ЛГ гипофизом. Чувствительность гонадотрофов гипофиза к экзогенному гонадолиберину (проба с гонадолибериним) и эстрадиолу (проба с эстрадиолом) увеличена. У 30–40 % больных СПЯ наблюдается гиперпролактинемия, что указывает на нарушение дофаминергического контроля секреции гонадолиберина гипоталамусом. Абсолютная или относительная гиперсекреция ЛГ гипофизом, выражающаяся повышением коэффициента ЛГ/ФСГ, приводит к нарушению ароматизации яичниковых андрогенов в эстрогены и процессов роста и атрезии фолликулов. Общее содержание эстрогенов в крови повышено, в том числе за счет ароматизации андростендиона в эстрон в жировой ткани. Гиперэстрогенемия способствует сенсбилизации гипофиза к гонадолиберину и в значительной степени ответственна за развитие гиперстимуляции и кистозного перерождения яичников.

При СПЯ имеет место инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I повышают чувствительность яичников к ЛГ, что приводит к усилению синтеза андрогенов. Инсулин также тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, увеличивая этим содержание биологически активных андрогенов в крови.

Сходная клиническая картина развивается при сахарном диабете 2-го типа, при котором на фоне ожирения развивается поликистоз яичников, гиперандрогенемия и нормогонадотропная ановуляция, проявляющаяся олигоменореей или аменореей.

Клиника. Наиболее характерные клинические проявления синдрома — опсоолигоменорея или вторичная аменорея, ожирение, гирсутизм и бесплодие. Ни одно из этих проявлений не является обязательным. Нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи начинаются с менархе, постепенно нарастают вплоть до вторичной аменореи. Возраст менархе, в отличие от больных надпочечниковой гиперандрогенемией, соответствует популяционному. Вследствие гиперэстрогенемии могут развиваться гиперпластические процессы в эндометрии, сопровождающиеся ациклическими кровотечениями (10–15 % больных).

Гирсутизм — избыточный рост терминальных волос у женщины по мужскому типу: над верхней губой, на подбородке, боковой поверхности лица, на груди, по средней линии живота и на бедрах; развивается постепенно с периода менархе (при надпочечниковой гиперандрогенемии — до начала менструальной функции). Выделяют три степени выраженности гирсутизма (Айламазян Э. К. [и др.], 2004): легкая (оволосение по белой линии живота, верхней губы, околососковых областей); средняя (оволосение распространяется на подбородок, боковую поверхность лица, внутреннюю поверхность бедер); тяжелая (оволосение распространяется на грудь, спину, ягодицы, плечи).

Синдром поликистозных яичников у 2–3 % женщин протекает без гирсутизма из-за сниженной чувствительности кожи к андрогенам. Другими проявлениями гиперандрогенемии являются жирная себорея, угревая сыпь.

Ожирение наблюдается примерно у 70 % больных, при этом ИМТ составляет 26–30 %. Чаще встречается гиноидный тип ожирения. Метаболические нарушения при СПЯ характеризуются повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижением липопротеинов высокой плотности в крови. У части больных имеется нарушение толерантности к глюкозе.

Первичное бесплодие обусловлено хронической ановуляцией, выявляемой по тестам функциональной диагностики и результатам гормонального обследования.

Диагностика. При гормональном обследовании выявляются следующие нарушения:

- содержание ФСГ в крови не превышает физиологических колебаний у здоровых женщин, при этом соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 у большинства больных;
- повышение содержания общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона в крови;
- уровень прогестерона, определяемый на 20–23-й день цикла, соответствует ановуляции или НЛФ;
- повышение экскреции с мочой метаболитов андрогенов – 17-кетостероидов; при проведении пробы с дексаметазоном (прием 2 мг дексаметазона в сутки в течение 3 дней), в отличие от гиперандрогемии надпочечникового происхождения, наблюдается небольшое (менее 20–25 %) снижение уровня андрогенов в крови и экскреции 17-кетостероидов с мочой;
- в отличие от надпочечниковой гиперандрогемии, базальный и стимулированный АКТГ уровень 17-гидроксипрогестерона в крови остается в пределах нормы.

Проба на толерантность к глюкозе выявляет ее нарушение у части больных. При ультразвуковом исследовании выявляется двустороннее увеличение яичников (объем яичников более 9 см³), гиперплазия стромы (более 25 % объема яичников), утолщение капсулы яичника, расположенные по периферии яичника множественные (более 10) атретические фолликулы диаметром до 7 мм. В ряде случаев поликистозные изменения яичников не сопровождаются их увеличением.

При диагностической лапароскопии обнаруживается двустороннее увеличение яичников (в 2–6 раз) с наличием множества атретических фолликулов. Поверхность яичников сглажена, без следов овуляции, капсула плотная, белесоватая с перламутровым оттенком. На разрезе капсула утолщена, под ней определяется плотная сероватая строма, в которой ближе к периферии расположены мелкие фолликулярные кисты.

Гистологическое исследование биоптатов яичников выявляет характерную морфологическую картину: склероз и утолщение белочной оболочки (капсулы) яичников, гиперплазию стромы яичников, гиперплазию клеток теки с участками лютеинизации; наличие множества кистозно-атретических фолликулов, расположенных под капсулой.

Биопсия эндометрия показана женщинам с ациклическими кровотечениями в связи с высоким риском гиперпластических процессов эндометрия.

Лечение. Терапия СПЯ направлена на устранение симптомов вирилизации, нормализацию массы тела и восстановление овуляторного менструального цикла. Для лечения гирсутизма широко используется антиандрогенный препарат – ципротерона ацетат. По химической структуре это прогестаген, производное медроксипрогестерона ацетата. Механизм его действия основан на блокаде рецепторов андрогенов в тканях-мишенях. Ципротерона ацетат входит в состав таких препаратов, как андрокур (ципротерона ацетат 10 мг или 50 мг) и диане-35 (этинилэстрадиол 35 мкг, ципротерона ацетат 2 мг). Диане-35 применяется по стандартной 21-дневной контрацептивной схеме. Показаниями к назначению диане-35 являются гирсутизм легкой степени, себорея, *acne vulgaris*. При гирсутизме средней и тяжелой степени целесообразно применение диане-35 вместе

с андрокуром (10 или 50 мг в сутки в первые 10 дней цикла). На фоне применения ципротерона ацетата происходит нормализация соотношения ЛГ/ФСГ, уровня андрогенов в крови, а также структуры и размеров яичников. При непереносимости ципротерона ацетата возможно применение комбинированного орального контрацептива жанин, в состав которого входит гестаген диеногест, обладающий антиандрогенным действием. Продолжительность лечения составляет 2–3 года (Соболева Е. Л., Потин В. В., 2000).

Терапия комбинированными оральными контрацептивами проводится женщинам, не заинтересованным в беременности. Предпочтение должно отдаваться препаратам, в состав которых входят антиандрогены или гестагены с минимальной андрогенной активностью (фемоден, логест, марвелон, мерсилон, новинет, регулон). Лечебный эффект оральных контрацептивов при СПЯ обусловлен торможением секреции ЛГ и, соответственно, синтеза андрогенов в яичниках; повышением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды; ингибирующим действием эстрогенов на 5 α -редуктазу кожи, что препятствует превращению тестостерона в дигидротестостерон.

Антиандрогенным эффектом обладает антагонист альдостерона спиронолактон (верошпирон), препятствующий связыванию дигидротестостерона с периферическими рецепторами и усиливающий конверсию тестостерона в эстрогены. Верошпирон применяют в дозе 100–200 мг в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 6–8 мес.

При ожирении обязательным этапом терапии СПЯ является снижение массы тела, которое достигается назначением низкокалорийной диеты с ограничением жиров и углеводов, увеличением физической нагрузки, применением медикаментозной терапии. Положительным лечебным эффектом, особенно у больных с нарушением толерантности к глюкозе, обладает бигуанид метформин, который назначается в дозе 1000–1500 мкг в сутки.

После нормализации массы тела необходимо индуцировать овуляцию. С этой целью применяется кломифен-цитрат (нестероидный синтетический антиэстроген), механизм действия которого основан на блокаде рецепторов эстрадиола и стимуляции по механизму отрицательной обратной связи секреции гонадолиберина и гонадотропинов. Стимуляция овуляции кломифеном (50 мг в сутки) начинается с 5-го дня менструального цикла и продолжается 5 дней. Проводится 3–4 последовательных курса терапии с повышением дозы кломифена до 100–150 мг в сутки. Критериями эффективности стимуляции овуляции служат ее ультразвуковые признаки, повышение уровня прогестерона в крови более 15–18 нмоль/л на 20–23-й день цикла, признаки овуляции по тестам функциональной диагностики. Восстановление овуляторного менструального цикла происходит у 20–60 % больных СПЯ. Развитие синдрома гиперстимуляции яичников наблюдается в 5–10 % случаев. У 40 % больных имеется резистентность к антиэстрогенам.

Для индукции овуляции у больных с СПЯ может использоваться бромкриптин, оказывающий положительный лечебный эффект независимо от уровня пролактина в крови. Бромкриптин применяется в дозе 2,5–5 мг/сут (в течение 2–3 циклов). Восстановление овуляторного менструального цикла происходит у 40–80 % больных.

При резистентности к антиэстрогенам проводится терапия гонадотропинами. Предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим только ФСГ (метродин, пурегон, гонал-Ф). Препараты назначают с 3–5-го дня менструального

цикла в дозе 75–225 МЕ в сутки под ультразвуковым контролем за ростом фолликулов. При достижении фолликулом размеров 18–20 мм вводят разрешающую дозу человеческого хорионического гонадотропина – 10 000 ЕД. При стимуляции овуляции гонадотропинами частота многоплодной беременности колеблется в пределах 10–25 %, развитие синдрома гиперстимуляции яичников наблюдается в 15–20 % случаев.

Показана принципиальная возможность достижения временной ремиссии СПЯ после шестимесячного курса лечения агонистами гонадолиберина (например, бусерелин в виде эндоназального спрея в дозе 900 мкг в сутки или 3,5 мг внутримышечно один раз в 28 дней в течение 6 мес.). На фоне применения агонистов гонадолиберина отмечается подавление гонадотропной функции гипофиза (снижение ЛГ и ФСГ в крови до препубертатных значений), уменьшение объема яичников и продукции ими эстрадиола и тестостерона. Наряду с этим уменьшаются клинические проявления гиперандрогенемии. После окончания шестимесячного курса терапии происходит восстановление овуляторного менструального цикла. Лечебное использование агонистов гонадолиберина сопряжено с риском развития остеопении и остеопороза, особенно у больных с предшествующей аменореей. Этот риск может быть снижен или устранен сочетанным применением агонистов гонадолиберина и эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов (например, диане-35). Сочетанное использование агонистов гонадолиберина и комбинированных оральных контрацептивов позволяет добиться более длительной и стойкой ремиссии СПЯ.

Кроме того, у больных с СПЯ при уровне ЛГ более 15 МЕ/л возможно использование агонистов гонадолиберина в течение 3 мес. для предварительной десенситизации гипофиза с последующей индукцией овуляции антиэстрогенами. Применение препаратов гонадолиберина в импульсном режиме способствует индукции овуляции и наступлению беременности приблизительно у 80 % больных СПЯ.

Оперативное лечение СПЯ может быть проведено в случае неэффективности консервативной терапии в течение 1–2 лет. В настоящее время используется оперативная лапароскопия, при которой проводится электро- или лазерная kautеризация яичников или эндоскопическая резекция яичников. Частота восстановления овуляторного менструального цикла достигает 80 %. Если беременность не наступает в течение 2–3 мес. после операции, целесообразно прибегнуть к медикаментозной индукции овуляции антиэстрогенами.

4.5.3. Андрогенсекретирующие опухоли яичников

Этиология и патогенез. Вирилизация может быть результатом гормональной активности андрогенсекретирующих опухолей яичников. К ним относятся опухоль стромы полового тяжа – андробластома, липидноклеточная опухоль и гонадобластома. Андробластома встречается чаще у женщин 20–40 лет. Это, как правило, доброкачественная опухоль. Липидноклеточная опухоль содержит клетки, напоминающие лютеиновые; клетки Лейдига или клетки коры надпочечников. Гонадобластома – злокачественная опухоль, развивающаяся из дисгенетических гонад. Избыточная секреция андрогенов опухолевыми клетками приводит к нарушению фолликулогенеза в яичниках и вирилизации.

Клиника. В клинической картине преобладает стремительная вирилизация (гирсутизм, огрубение голоса, гипертрофия клитора, облысение) и дефеминизация (аменорея, атрофия молочных желез, гипоплазия половых органов). При липидноклеточной опухоли могут наблюдаться симптомы гиперандренокортицизма.

Диагностика. В основе диагностики андрогенсекретирующих опухолей лежат клинические проявления, данные гормонального обследования и визуализации опухоли с помощью УЗИ и МРТ яичников.

Результаты гормонального обследования выявляют значительное повышение уровня андрогенов в крови, увеличение экскреции с мочой метаболитов андрогенов — 17-кетостероидов. В отличие от адреногенитального синдрома уровень андрогенов в крови и экскреция 17-кетостероидов с мочой не снижается под влиянием приема глюкокортикоидов (тест с дексаметазоном).

Лечение. Рекомендовано хирургическое удаление опухоли яичника, после которого симптомы вирилизации подвергаются обратному развитию, и в случае сохранения здоровой ткани яичника восстанавливается овуляторный менструальный цикл. Объем оперативного вмешательства и прогноз зависят от гистологического строения опухоли.

4.5.4. Надпочечниковая гиперандрогения — адреногенитальный синдром

Этиология и патогенез. Адреногенитальный синдром (АГС) — врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников — группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Общим в патогенезе всех форм заболевания является нарушение синтеза кортизола и увеличение в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи секреции АКТГ гипофизом, что является непосредственной причиной гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции надпочечниковых андрогенов. В зависимости от выраженности нарушений стероидогенеза различают классическую и неклассическую формы заболевания.

Наиболее часто (95 %) встречается простая вирилизирующая форма адреногенитального синдрома, связанная с недостаточностью 21-гидроксилазы — фермента, превращающего прогестерон в 11-дезоксикортикостерон и 17-гидрокси-прогестерон в 11-дезоксикортизол. Избыточная продукция андрогенов гиперплазированной корой надпочечников определяет клиническую картину заболевания. При полном блоке 21-гидроксилазы наряду с вирилизацией развивается синдром потери соли (резкая потеря натрия и хлоридов с мочой), который проявляется в период новорожденности и приобретает ведущее значение в клинической картине заболевания. Острая надпочечниковая недостаточность может привести к гибели ребенка.

Дефицит 11 β -гидроксилазы составляет 5—8 % всех форм врожденной гиперплазии коры надпочечников. Фермент обеспечивает превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, в этом случае избыточная секреция надпочечниковых андрогенов приводит к вирилизации больных. Избыточная секреция 11-дезоксикортикостерона при этой форме адреногенитального синдрома приводит к задержке натрия и воды и повышению артериального давления (гипертензивная форма адреногенитального синдрома).

Дефицит 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, встречающийся в редких случаях, вызывает нарушение синтеза кортизола и альдостерона на ранних этапах их образования. Вирилизация при этой форме заболевания выражена слабее. На первый план выступает синдром потери соли с острой надпочечниковой недостаточностью. Отмечается высокая смертность больных в раннем детском возрасте.

Клиника. Избыточная продукция андрогенов гиперплазированной корой надпочечников определяет клиническую картину классической формы заболевания. Вирилизация у девочек наблюдается еще во внутриутробном периоде. Степень вирилизации наружных половых органов может быть разной: от небольшой гипертрофии клитора до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена. При более выраженном ферментативном дефекте, когда нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералкортикоидов, период новорожденности осложняется повышенным выведением натрия, дегидратацией и гипотонией (синдром потери соли), что требует неотложной терапии.

В первые десять лет жизни у девочек развивается картина преждевременного полового созревания по гетеросексуальному типу. Увеличивается клитор, с 3–5-летнего возраста начинается и прогрессирует гирсутизм. В 8–10 лет появляются стержневые волосы на подбородке, верхней губе, «бакенбарды». Анаболические свойства андрогенов способствуют ускорению физического развития, характеризующегося быстрым ростом трубчатых костей в длину с усиленным развитием плечевого пояса при сравнительно узком тазе, распределением мышечной и жировой ткани по мужскому типу. К 11–12 годам происходит закрытие зон роста, и нелеченные дети остаются низкорослыми. «Костный возраст» к этому времени соответствует 18–20 годам. В пубертатном возрасте отмечается недоразвитие молочных желез, матки, первичная аменорея.

Врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21 -гидроксилазы, 11β -гидроксилазы или 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, при неклассическом варианте может развиваться в пубертатном или постпубертатном возрасте. В этом случае признаки маскулинизации при рождении отсутствуют.

Клиническая картина пубертатной формы АГС характеризуется поздним наступлением менархе (в отличие от овариальной гиперандрогенемии). Менструальный цикл носит нерегулярный характер с тенденцией к опсоолигоменорее. Гирсутизм имеет выраженный характер и развивается с периода адренархе, опережающего на 2–3 года менархе и телархе. Отмечаются множественные *acnae vulgaris* в виде нагноившихся волосяных фолликулов и сальных желез. Кожа жирная и пористая. Больные имеют высокий рост и нерезко выраженное мужское телосложение (узкий таз, широкие плечи). Молочные железы обычно гипопластичны.

Постпубертатная форма АГС проявляется позднее. Больные предъявляют жалобы на нарушение менструального цикла (опсоолигоменорея), бесплодие, невынашивание беременности. Так как гиперандрогенемия менее выражена, гирсутизм, как правило, незначителен, молочные железы развиты соответственно возрасту, телосложение по женскому типу. Гиперандрогенемия при этом, как правило, сопровождается развитием нормогонадотропной недостаточности яич-

ников, проявляющейся ановуляцией или НЛФ. Недостаточность яичников, в первую очередь, является следствием гиперпродукции андрогенов корой надпочечников, оказывающих тормозящее действие на рост и развитие фолликулов.

Диагностика. Диагноз АГТ ставится на основе гормонального обследования, УЗИ, КТ и МРТ. Гормональное обследование выявляет:

повышение уровня дегидроэпиандростерона, дигидроэпиандростерона сульфата в крови;

высокий уровень базального и стимулированного АКТГ 17-гидроксипрогестерона в крови;

увеличение экскреции с мочой метаболитов андрогенов — 17-кетостероидов;

возможное повышение уровня прогестерона в крови при отсутствии овуляции;

при проведении пробы с дексаметазоном (2 мг в сутки в течение 3 дней) сниженный уровень андрогенов в крови и экскреция 17-кетостероидов с мочой более чем на 50 %;

неизменный уровень гонадотропинов в крови, соотношение ЛГ/ФСГ менее 2.

С помощью УЗИ нередко обнаруживается вторичный поликистоз яичников. В отличие от СПЯ объем стромы не увеличен, нет характерного расположения мелких фолликулов по периферии под капсулой. Компьютерная или магнитно-резонансная томография надпочечников нередко выявляет их увеличение.

Лечение. Основным методом лечения АГС является супрессивная глюкокортикоидная терапия (кортизон, преднизолон, дексаметазон). Применяют минимальные дозы глюкокортикоидов, нормализующие продукцию андрогенов надпочечниками и уровень 17-гидроксипрогестерона в крови. При необходимости проводится хирургическая коррекция наружных половых органов на первом году жизни ребенка. Эффективность терапии зависит от своевременности диагностики заболевания. При поздней диагностике заболевания в пубертатном или постпубертатном возрасте возможно комбинированное применение глюкокортикоидов с антиандрогенами, например с эстроген-гестагенным препаратом, содержащим наряду с эстрадиола валератом ципротерона ацетат, обладающий антиандрогенной активностью.

При лечении стертой формы АГС начальная доза составляет 1 мг дексаметазона или 5 мг преднизолона в сутки. Об эффективности терапии свидетельствует появление овуляторных циклов и наступление беременности. Наступление беременности требует продолжения глюкокортикоидной терапии под контролем уровня дегидроэпиандростерона сульфата в крови и/или экскреции 17-кетостероидов с мочой. В тех случаях, когда женщина не заинтересована в беременности и основными жалобами являются нерегулярный менструальный цикл, избыточное оволосение и угревые высыпания на коже, возможно применение комбинированных контрацептивных препаратов, содержащих антиандрогены (ципротерона ацетат).

Развитие острой надпочечниковой недостаточности (синдром потери соли) в период новорожденности требует неотложного введения гидрокортизона и изотонического раствора хлорида натрия.

Адреногенитальный синдром необходимо дифференцировать от гормонально-активных опухолей надпочечников, в частности от андростеромы.

Андростерома — андрогенсекретирующая опухоль надпочечников, может быть доброкачественной и злокачественной (чем больше размер опухоли, тем вероятнее рак).

Клиника. Клиническая картина характеризуется быстро прогрессирующей вирилизацией: гирсутизм, огрубение голоса, гипертрофия клитора, облысение. У больных наблюдается атрофия молочных желез, гипоплазия половых органов. Овариальная недостаточность проявляется нарушением цикла по типу опсолигоменореи и аменореи. При гормональном исследовании отмечается резкое увеличение содержания в крови тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и экскреции с мочой 17-кетостероидов. В отличие от АГС гиперандрогенемия и повышенная экскреция 17-кетостероидов с мочой не устраняются приемом преднизолона или дексаметазона; при раке, напротив, может быть парадоксальное повышение андрогенов в крови и экскреции 17-кетостероидов с мочой. Содержание ФСГ и ЛГ в крови обычно не выходит за пределы нормального базального уровня, но может быть снижено под влиянием избыточной продукции андрогенов надпочечниками.

Опухоль надпочечников может быть выявлена с помощью эхографии, компьютерной рентгеноматомографии или магнитно-резонансной томографии.

Лечение всегда оперативное. При доброкачественной андростероме прогноз в отношении жизни и восстановления репродуктивной функции благоприятный.

Гиперадренокортицизм, центральным звеном патогенеза которого является повышенная секреция кортизола корой надпочечников, может быть результатом различных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе. Приблизительно у трети больных гиперадренокортицизм обусловлен опухолью коры надпочечников. Из гормонально-активных опухолей коры надпочечников наиболее часто встречаются кортикостерома или кортикоандростерома (иногда злокачественные опухоли). Приблизительно у 70 % больных имеется АКТГ-зависимая форма заболевания, в большинстве случаев обусловленная наличием в гипофизе АКТГ-секретирующей аденомы — кортикотропиномы. У части больных гипертрофия кортикотрофов вызвана гиперсекрецией кортиколиберина гипоталамусом. В отдельных случаях кортикотропинома сочетается с опухолью коры надпочечников.

Овариальная недостаточность закономерно сопутствует различным формам гиперадренокортицизма. Одной из причин недостаточности функции яичников при АКТГ-зависимом гиперадренокортицизме является нарушение опиоидной и связанной с ней моноаминергической регуляции секреции гонадолиберина гипоталамусом. Кортиколиберин стимулирует секрецию гипофизом не только АКТГ, но и β -липотропного гормона и β -эндорфина. Гиперандрогенемия, сопровождающая все формы гиперадренокортицизма, также имеет существенное значение в развитии яичниковой недостаточности. Андрогены оказывают непосредственное воздействие на яичники, тормозя развитие фолликулов и способствуя их кистозному перерождению.

Выявление ведущей причины гиперадренокортицизма в каждом конкретном случае чрезвычайно важно с практической точки зрения, так как от этого существенно зависит лечебная тактика.

Клиническая картина, диагностика и методы лечения гиперадренокортицизма изложены выше.

4.5.5. Гипотиреоз

Вопреки распространенному представлению первичный гипотиреоз является относительно редкой причиной гормональной недостаточности яичников (менее 4–5 %) и не всегда сопровождается гиперпролактинемией. Отсутствие гиперпролактинемии почти у половины больных гипотиреозом объясняется усилением дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза, выявляемым с помощью пробы с антагонистом дофамина метоклопрамидом. Непосредственной причиной ановуляции у больных гипотиреозом является повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Реакция гонадотропинов на введение эстрадиола (проба с эстрадиолом) снижена или отсутствует.

Клиника. Первичный гипотиреоз, как правило, проявляется утомляемостью, сонливостью, ухудшением памяти, повышенной чувствительностью к холоду, ломкостью и выпадением волос, запорами, тугоухостью. Характерными признаками являются отечность (микседема) и сухость кожи, брадикардия, уменьшение пульсового давления, снижение скорости сухожильных рефлексов. При обследовании больных выявляются анемия, остеопороз (остеопения), уплощенная проба на толерантность к глюкозе, характерные изменения ЭКГ. Нарушение функции яичников проявляется опсоолигоменореей или аменореей с возможной лактореей.

Диагностика. Гормональное обследование показывает следующее:

- общий тироксин ниже 60 нмоль/л, свободный тироксин ниже 10 пкмоль/л;
- общий трийодтиронин ниже 1 нмоль/л, свободный трийодтиронин ниже 4 пкмоль/л;
- уровень ТТГ выше 4 мМЕ/л (изолированное повышение ТТГ в крови до 10 мМЕ/л указывает на наличие субклинического гипотиреоза);
- реакция ТТГ на тиролиберин усилена (подъем ТТГ превышает 30 мМЕ/л);
- гиперпролактинемия (пролактин в крови более 700 мМЕ/л) выявляется у 60–70 % больных;
- при нормопрولاктинемии реакция на тиролиберин (проба с тиролиберинном) и метоклопрамид (проба с метоклопрамидом) усилена (более чем пятикратное увеличение уровня пролактина в крови);
- аутоиммунный тиреоидит (наиболее частая причина первичного гипотиреоза) диагностируется на основании повышенной плотности железы при пальпации, характерной эхографической картины и наличия в крови аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Начальные стадии первичного гипотиреоза могут не препятствовать овуляции и наступлению беременности. Гипотиреоз часто является причиной пороков развития плода, в том числе обусловленных хромосомными aberrациями, и акушерской патологии (невынашивания беременности). При планировании беременности обследование щитовидной железы следует считать обязательным.

Для определения гормональной функции яичников при гипотиреозе проводят исследование уровня прогестерона в крови на 20–23-й день менструального цикла. Возможно выявление овариальной недостаточности в виде ановуляции или НЛФ. Уровень гонадотропинов в крови остается неизменным. Отрицательная проба с экзогенным эстрадиолом свидетельствует о повреждении механизма положительной обратной связи.

Лечение. Наличие гипотиреоза требует заместительной терапии тироксином под контролем самочувствия, уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Как правило, компенсация гипотиреоза сопровождается восстановлением гормональной и овуляторной функции яичников. Сохранение гиперпролактинемии и ановуляции на фоне адекватной заместительной терапии тироксином следует рассматривать как признак наличия у больной вторичной пролактинсекретирующей аденомы гипофиза, что диктует необходимость дополнительного обследования и при подтверждении диагноза.

4.5.6. Сахарный диабет

Декомпенсированный сахарный диабет 1 и 2-го типа нередко сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников. Неудовлетворительная терапия диабета 1-го типа, возникшего в допубертатном возрасте, приводит к формированию синдрома Мориака, одним из проявлений которого является первичная аменорея, сочетающаяся с низкорослостью, гепато- и спленоmegалией. Усиленное опиоидное торможение секреции гонадолиберина гипоталамусом и отсутствие механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом препятствуют росту доминантного фолликула и овуляции.

Менее выраженная декомпенсация диабета сопровождается развитием нормогонадотропной недостаточности яичников (НЛФ или ановуляция), проявляющейся олигоменореей или аменореей. Проба с эстрадиолом у женщин с аменореей дает отрицательный результат, что говорит о незавершенности процесса полового созревания (отсутствие положительной обратной связи). Известная генетическая предрасположенность к системной и органной аутоиммунной патологии делает вероятным развитие гормональной недостаточности яичников у больных сахарным диабетом 1-го типа в результате их аутоиммунного поражения (аутоиммунный оофорит) (Мешкова И. П. [и др.], 2000).

Нарушение функции яичников при сахарном диабете 2-го типа развивается по тем же механизмам, что при ожирении и СПЯ: гиперпродукция гонадолиберина гипоталамусом и ЛГ гипофизом, гиперинсулинемия и торможение ароматизации андрогенов в эстрогены в яичниках, поликистозная дегенерация яичников и овариальная гиперандрогенемия. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I повышают чувствительность яичников к ЛГ, что приводит к усилению синтеза андрогенов. Инсулин также тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, увеличивая этим содержание биологически активных андрогенов в крови.

Более подробно патогенез, клиника, диагностика и терапия овариальной недостаточности при различных типах сахарного диабета были изложены выше.

4.5.7. Эндометриоз

Эндометриоз — заболевание, характеризующееся наличием ткани, сходной по гистологической структуре и функции с эндометрием, за пределами его нормальной локализации. Эндометриозные гетеротопии могут локализоваться в теле матки, маточных трубах, яичниках, брюшине малого таза, ретроцервикальной области, влагалище, шейке матки и далеко за пределами органов малого таза. Патогенез развития эндометриоза включает в себя наличие метаплазии эмбриональной

брюшины и целомического эпителия, нарушение эмбриогенеза с аномальными остатками мюллерова протока, диссеминацию тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и лимфатическим сосудам, транслокацию эндометрия из полости матки на брюшину через маточные трубы или при хирургических операциях, наличие овариальной недостаточности с относительной гиперэстрогемией, иммунологические нарушения и генетическую предрасположенность.

Генитальный эндометриоз приблизительно у 80 % больных сочетается с нормогонадотропной овариальной недостаточностью, проявляющейся ановуляцией или НЛФ. При этом гормональная недостаточность яичников, сопровождающаяся низким уровнем прогестерона в крови и относительной гиперэстрогемией, служит благоприятным фоном для развития эндометриоза. С другой стороны, наличие эндометриoidных гетеротопий способствует возникновению первично-овариальной недостаточности. Эндометриоз способен вызвать овариальную недостаточность, влияя как на созревание доминантного фолликула, так и на овуляцию. Секретция эктопированным эндометрием простагландинов в перитонеальную жидкость нарушает овуляторный эффект ЛГ и процесс разрыва фолликула. Другой возможный механизм влияния наружного генитального эндометриоза на возникновение овариальной недостаточности связан с участием интерлейкина-1, интерферона-гамма и фактора некроза опухолей в процессах роста и атрезии фолликулов.

Клиника. Клинические проявления характеризуются наличием болевого синдрома (хронические или рецидивирующие боли в нижних отделах живота, крестце, пояснице, усиливающиеся в период менструаций), нарушением менструального цикла (кровомазания до и после месячных) и бесплодием, развивающимся приблизительно в половине случаев.

Диагностика. Проводится специальное гинекологическое исследование для обнаружения инфильтратов и рубцовых изменений в области придатков, заднего свода влагалища, а также ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопия (эндометриоз шейки матки), гистеросальпингография. Наиболее информативным и точным методом диагностики эндометриоза является лапароскопия и/или гистероскопия. К дополнительным методам обследования относятся ректоманоскопия и ирригоскопия (эндометриоз кишечника), магнитно-резонансная томография органов малого таза и определение опухолевых маркеров (Ca 125) в крови больных.

Лечение. Удаление эндометриoidных гетеротопий лапароскопическим способом приводит к восстановлению овуляторного менструального цикла приблизительно у половины больных с эндометриозом. При распространенном эндометриозе дополнительный лечебный эффект дает 4–6-месячная терапия стероидными (даназол, гестринон) или полипептидными (агонисты гонадолиберина) антигонадотропными препаратами. В дальнейшем возможна индукция овуляции антиэстрогенами (кломифен-цитрат).

4.5.8. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность

Этиология и патогенез. У части больных формирование нормогонадотропной овариальной недостаточности связано с нарушением центральных механизмов регуляции функции яичников. Развитие нормогонадотропной недостаточности яичников в этих случаях обусловлено с повреждением механизма положи-

тельной обратной связи между яичниками и гипофизом, диагностируемым с помощью пробы с экзогенным эстрадиолом (Потин В. В. [и др.], 2003). Такие больные составляют лишь 0,9–1,5 % от всех женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников. У большинства больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников, не связанной с гиперпролактинемией, гипотиреозом, дефицитом или избытком массы тела, синдромом поликистозных яичников, надпочечниковой гиперандрогемией, импульсная секреция гонадотропинов и механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом не нарушен, и, следовательно, ановуляция у таких женщин связана с первично-овариальной недостаточностью.

Если при гипергонадотропной аменорее примордиальные и полостные фолликулы, как правило, полностью отсутствуют или их число резко снижено, то у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрогенов на уровне, превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи. Ановуляция связана с несостоятельностью только растущего доминантного фолликула, уровень секреции эстрогенов которым недостаточен для реализации интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.

Целый ряд факторов, вызывающих первичное поражение яичников и приводящих к развитию гипергонадотропной аменореи (инфекционное, токсическое поражение гонад, длительное воздействие ово- и гонадотоксических факторов, двухсторонняя резекция яичников, лучевая и химиотерапия, аутоиммунный оофорит), может также приводить к формированию нормогонадотропной овариальной недостаточности. Одной из причин нормогонадотропной ановуляции может быть частичная недостаточность 17α -гидроксилазы, приводящая к нарушению синтеза эстрогенов в гранулезных клетках фолликулов на стадии перехода прогестерона в 17α -гидроксипрогестерон. В выраженной форме этот ферментативный дефект приводит к гипергонадотропной аменорее.

К более частым причинам, вызывающим снижение продукции эстрогенов яичниками, относятся хронический аднексит и аутоиммунный оофорит. Причиной ановуляции у женщин с хроническим воспалительным заболеванием придатков является недостаточный предовуляторный подъем эстрадиола в крови. Аутоиммунное поражение яичников служит причиной развития нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности в 20–30 % случаев. Аутоиммунный процесс при этой форме заболевания, в отличие от гипергонадотропной формы аутоиммунного оофорита, поражает только растущие фолликулы. Возможно, аутоиммунный процесс в яичниках всегда начинается с растущих фолликулов и лишь затем распространяется на первичные и примордиальные. В этом случае можно говорить о стадийности заболевания. Однако клинические наблюдения и результаты изучения антигенов системы HLA у больных аутоиммунным оофоритом с нормальным и повышенным уровнем гонадотропинов в крови указывают на существование особой нормогонадотропной формы заболевания, не сопровождающейся поражением примордиальных фолликулов.

Клиника. Нормогонадотропная первично-овариальная недостаточность не препятствует развитию вторичных половых признаков. Вместе с тем дефицит яичниковых эстрогенов определяет более поздний возраст менархе. Наблюдается так называемая простая задержка полового развития. Половое созревание

при этой форме задержки полового развития начинается позже 13 лет. У девочек наблюдается отставание в темпах роста, низкая, по сравнению со сверстниками, масса тела. При этом скорость роста, начало и стадии полового созревания у них соответствуют костному возрасту, который отстает от календарного. При достижении девочкой костного возраста, соответствующего началу пубертатного периода, у нее появляются первые признаки полового созревания. Простую задержку полового развития обычно рассматривают как физиологический вариант созревания. Однако в репродуктивном возрасте у женщин, имевших идиопатическую задержку полового созревания, часто развивается нормогонадотропная овариальная недостаточность, проявляющаяся ановуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы, нарушениями менструального цикла, бесплодием или невынашиванием беременности.

Аутоиммунный оофорит нередко сочетается с другой системной или органной аутоиммунной патологией (красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, хроническая недостаточность коры надпочечников и др.) (Адамян Л. В., Кулаков В. И., 1998; Мешкова И. П. [и др.], 2000).

Диагностика. При нормогонадотропной недостаточности яичников выявляются следующие гормональные показатели:

- обычный для здоровых женщин базальный уровень ФСГ и ЛГ в крови;
- положительная реакция гонадотропинов на экзогенный эстрадиол;
- содержание прогестерона в крови во вторую половину цикла соответствует НЛФ или ановуляции.

Ультразвуковое исследование выявляет нормальные или слегка увеличенные яичники, иногда с вторичной поликистозной дегенерацией; отсутствие доминантного фолликула в первую фазу менструального цикла, желтого тела — во вторую фазу; отсутствие секреторной трансформации эндометрия. В ряде случаев ультразвуковой и гормональный мониторинг указывает на недостаточный предовуляторный подъем эстрадиола (менее 500 пкмоль/л) и позволяет диагностировать лютеинизацию неовулировавшего фолликула.

С помощью диагностической лапароскопии можно выявить признаки хронического оофорита и получить биоптаты яичников для последующего гистологического исследования. Гистологическая картина биоптатов яичников при аутоиммунном их поражении характеризуется воспалительной инфильтрацией ткани, представленной лимфоцитами и плазмócитами. Инфильтрация локализуется во внутренней теке растущих фолликулов с последующим распространением на гранулезные клетки и формированием плотной воспалительной короны вокруг фолликулов. Инфильтрация может распространяться на атретические фолликулы, строму и желтое тело. Примордиальные фолликулы инфильтрацией не затронуты.

Диагностика аутоиммунного оофорита основана на гистологическом исследовании биоптатов яичников, иммуногистологическом (метод прямой иммунофлюоресценции) исследовании ткани яичников для обнаружения иммунных комплексов на структурах яичника и на выявлении циркулирующих антиовариальных аутоантител в крови (реакция непрямой иммунофлюоресценции).

Лечение. Прежде всего следует провести терапию заболевания, явившегося причиной овариальной недостаточности. Наличие хронического аднексита требует проведения противовоспалительной, антибактериальной терапии.

Ремиссия аутоиммунного оофорита может быть достигнута 6-месячным применением эстроген-гестагенных препаратов, агонистов гонадолиберина или гидролитических ферментов (системная энзимотерапия). Нормализация или снижение уровня антиовариальных аутоантител в крови повышает эффективность стимуляции овуляции антиэстрогенами у больных аутоиммунным оофоритом.

Основным методом индукции овуляции при нормогонадотропной первично-яичниковой недостаточности является применение антиэстрогенов (кломифен-цитрат). При этом частота индукции овуляции антиэстрогенами при аутоиммунном оофорите невелика (20–30 %). Рекомендуется сочетанное применение системной энзимотерапии и антиэстрогенов.

4.5.9. Дисфункциональные маточные кровотечения

Патогенез. Нормогонадотропная ановуляция является патогенетической основой дисфункциональных маточных кровотечений, которые чаще всего появляются в ювенильном возрасте. Высокая частота ювенильных кровотечений связана с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы в этот период и с нарушениями становления в ней положительной обратной связи. Причина ювенильного кровотечения — относительная гиперэстрогемия, обусловленная дефицитом прогестерона. Предшествующая кровотечению гиперплазия эндометрия развивается под влиянием эстрогенов, секретируемых персистирующим доминантным фолликулом, который в дальнейшем подвергается атрезии или лютеинизируется. В отсутствие полноценного желтого тела секреторных преобразований эндометрия не происходит или они незначительны. Постепенное снижение секреции эстрогенов атрезирующимся фолликулом приводит к нарушению питания гиперплазированного эндометрия, возникновению в нем участков некроза и кровоизлияний, неравномерному его отторжению.

Клиника. Ювенильному кровотечению предшествует задержка месячных (более 2 нед.). Неравномерность отторжения эндометрия и одновременное наличие участков десквамации и эпителизации обуславливает длительность дисфункционального кровотечения. При обильной, долго продолжающейся метрорагии и рецидивирующих кровотечениях появляются осложнения в виде анемизации больной, вторичных нарушений в системе гемостаза, подострого эндометрита, обусловленного восходящей инфекцией и скоплением в полости матки некротизированных тканей и сгустков крови.

Диагностика. Прежде всего следует исключить другие гинекологические и экстрагенитальные заболевания: нарушения свертывающей системы крови, хронические заболевания печени, органическую патологию половых органов (эстрогенсекретирующие опухоли яичников, редкие случаи злокачественных опухолей тела и шейки матки). У девушек, живущих половой жизнью, причиной кровотечения могут быть воспалительные заболевания половых органов, нарушенная маточная или эктопическая беременность. Обследование подростков с дисфункциональными маточными кровотечениями должно включать в себя определение хорионического гонадотропина в крови и/или моче, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование свертывающей системы крови и функции печени.

Лечение. Гормональный гемостаз является основным методом терапии при ювенильных кровотечениях. Кровотечение может быть остановлено изолированным приемом эстрогенов (эстрадиола — 8–10 мг в сутки, этинилэстрадио-

ла — 0,2–0,3 мг в сутки), гестагенов (прогестерона — 200–400 мг, дидрогестерона — 10–20 мг в сутки) или их последовательным применением. Обычно используют комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты, каждая таблетка которых содержит 0,03–0,035 мг этинилэстрадиола и различные гестагенные компоненты (гестаден, норэтистерон, норгестимат, левоноргестрел и др.). Первоначальная доза составляет 4–6 таблеток в сутки. После остановки кровотечения на 2–3-й день дозу постепенно уменьшают до одной таблетки в сутки. Общая продолжительность курса составляет 21 день. После его завершения наступает менструальноподобное кровоотделение. Наряду с гормональной терапией используют утеротонические, антианемические средства.

Выскабливание полости матки при ювенильных кровотечениях применяется крайне редко. Показанием к выскабливанию полости матки является угрожающее жизни профузное кровотечение с гемоглобином менее 70 г/л и гематокритом ниже 20 %. Профилактика рецидива кровотечения заключается в последующем циклическом применении эстроген-гестагенных препаратов в течение 4–6 мес.

4.6. ПАТОЛОГИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

Климактерий — возрастной период жизни женщины, в течение которого происходит угасание функции яичников. Условно этот период может быть разделен на несколько этапов. *Менопауза* — последняя в жизни женщины менструация, о факте наступления которой можно говорить ретроспективно, спустя шесть месяцев после прекращения месячных. Обычно менопауза приходится на возраст 48–52 года. Менопаузе предшествует так называемый *пременопаузальный период*, условно охватывающий пять лет до наступления менопаузы. *Перименопаузальный*, или *климактерический*, период включает в себя пременопаузу и пять лет жизни после менопаузы. *Постменопаузальный возраст* начинается с менопаузы и продолжается до конца жизни женщины.

В пременопаузальном возрасте на фоне уменьшения общего числа фолликулов в яичниках сокращается число полостных (антральных) фолликулов в каждом менструальном цикле до 3–5. Одновременно с уменьшением числа фолликулов снижается продукция яичниками ингибина, тормозящего секрецию ФСГ и, соответственно, повышается секреция ФСГ гонадотрофами гипофиза без возрастания базального уровня ЛГ. Содержание ФСГ в крови в раннюю фолликулярную фазу (1–2-й день менструального цикла) заметно увеличивается и превышает 10 МЕ/л. Затем, по мере роста фолликулов и одновременного повышения уровня эстрадиола в крови, содержание ФСГ несколько снижается, но в середине цикла и в лютеиновую фазу остается выше, чем у женщин репродуктивного возраста. В этот период возрастает число ановуляторных циклов с 1–3 % (у женщин репродуктивного возраста) до 5–10 % и более. Продукция эстрогенов яичниками снижается на фоне уменьшения числа слоев гранулезных клеток и тека-клеток. Строма яичников и хилусные клетки продолжают продуцировать андростендион и в незначительном количестве тестостерон. Отсутствие желтого тела (ановуляция) или снижение его функциональной активности (НЛФ) приводит к развитию относительной гиперэстрогемии. Этому способствует и возрастное увеличение массы жировой ткани (центральное ожирение). В результате усиления конверсии андростендиона, продуцируемого яичниками

и надпочечниками, в эстрон в жировой ткани содержание последнего в крови возрастает. Относительная гиперэстрогемия приводит к гиперплазии эндометрия, дисфункциональным маточным кровотечениям и способствует возникновению гормонально-зависимых опухолей (рак эндометрия, рак молочной железы).

Менопауза наступает, когда в яичниках остается 1000–1500 фолликулов. Через 1,5–2 года после менопаузы фолликулы в яичниках практически отсутствуют. После менопаузы развивается абсолютная гипоэстрогемия. Основным источником образования эстрогенов становится жировая ткань, где происходит ароматизация андростендиона в эстрон. Содержание эстрогена в крови после менопаузы превышает уровень эстрадиола (индекс эстрадиол/эстрон менее 1). Снижение синтеза эстрогенов в яичниках не сопровождается уменьшением продукции в них андростендиона, сохраняется синтез андрогенов в надпочечниках. У женщин в постменопаузе развивается относительная гиперандрогемия. Секреция пролактина гипофизом уменьшается в результате отсутствия стимулирующего влияния эстрогенов.

Резкое снижение уровня эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи вызывает повышение содержания ФСГ в крови (в 10–12 раз) и в меньшей степени ЛГ (в 2–4 раза). Развивается так называемая физиологическая гипергонадотропная недостаточность яичников с характерными для нее клиническими проявлениями: психоэмоциональными, нейровегетативными (вазомоторными), метаболическими и трофическими. Типичным проявлением климактерического периода являются приливы. Отмечена тесная связь между приливами и импульсной секрецией гонадотропинов гипофизом. Каждому приливу соответствует выброс гонадолиберина в портальную систему гипофиза. Известно, что в регуляции секреции гонадолиберина гипоталамусом существенную роль играют моноамины (норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин) и опиоидные пептиды. Вероятно, под влиянием этих нейротрансмиттеров изменяется функционирование сосудодвигательного и терморегуляторного центров гипоталамуса. Эти изменения лежат в основе характерных для первичной овариальной недостаточности приливов жара к голове и верхней части туловища, заканчивающиеся обильным потоотделением.

4.6.1. Дисфункциональные маточные кровотечения в климактерическом периоде

Дисфункциональными климактерическими кровотечениями называют кровотечения, обусловленные угасанием функции яичников и соответствующим нарушением процессов пролиферации и секреции в эндометрии при отсутствии органической патологии репродуктивных органов. В условиях относительной гиперэстрогемии в эндометрии развивается железистая или железисто-кистозная гиперплазия, отсутствуют или недостаточно выражены секреторные превращения.

Клиника. Для климактерического периода характерны ациклические маточные кровотечения. После задержки менструации от нескольких дней до 3–4 мес. возникает длительное, безболезненное кровотечение. Возможна скудная или обильная кровопотеря. Кровотечения могут приводить к возникновению анемии.

В возрасте 45–55 лет маточные кровотечения являются самой частой гинекологической патологией и занимают первое место среди причин госпитализации в гинекологические стационары (15–35 %).

Диагностика. Важнейшим этапом диагностики является раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала с последующим гистологическим исследованием соскоба. Это исследование позволяет дифференцировать климактерические кровотечения от кровотечений, связанных с органической гинекологической патологией. К последней относятся атипичная гиперплазия эндометрия (аденоматоз), полипоз эндометрия, рак эндометрия, хорионкарцинома. Причинами кровотечения также могут быть такие заболевания, как миома матки (субмукозная форма) и/или аденомиоз (внутренний эндометриоз). Для их диагностики проводится гистероскопия. Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников (гранулезоклеточные, текомы) и надпочечников (эстрома), вызывая гиперплазию эндометрия за счет абсолютной гиперэстрогемии, как правило, клинически проявляются ациклическими кровотечениями.

Дополнительными методами диагностики при маточных кровотечениях являются ультразвуковое исследование органов малого таза, цитологическое исследование соскобов эндо- и эктоцервикса, гормональное обследование. При эхографии оценивается толщина эндометрия, наличие опухоли яичников. Определение уровня гонадотропинов и эстрадиола в крови выявляет характерное умеренное повышение ФСГ при неизменном ЛГ и снижении содержания эстрадиола. Значительное повышение уровня эстрадиола в крови, превышающее физиологические значения (абсолютная гиперэстрогемия), может указывать на наличие гормональноактивной опухоли.

Лечение. В зависимости от морфологической структуры эндометрия, установленной при гистологическом исследовании соскоба из полости матки, и наличия сопутствующей органической патологии матки или яичников выбирается способ лечения. Выскабливание полости матки является одновременно диагностической процедурой и основным методом остановки кровотечения.

Для профилактики повторных кровотечений после выскабливания полости матки широко применяется гормональная терапия. При железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия используют гестагены: дюфастон (дидрогестерон), утрожестан (прогестерон). Препараты назначают в циклическом режиме (20 мг дидрогестерона или 200 мг прогестерона с 16-го по 25-й день цикла или с 5-го по 25-й день цикла) в течение 4–6 мес. В дальнейшем возможно назначение заместительной гормональной терапии натуральными эстрогенами (17 β -эстрадиолом или эстрадиола валератом) и гестагенами в циклическом режиме. Гестагены оказывают антипролиферативное действие на эндометрий и способствуют его атрофии.

При рецидивирующей гиперплазии эндометрия, особенно сочетающейся с миомой матки, аденомиозом, наружным генитальным эндометриозом, возможно применение антигонадотропных препаратов (даназол 400 мг в сутки или гестринон 2,5 мг 2 раза в неделю перорально) непрерывно на протяжении 4–6 мес.; агонистов гонадолиберина (бусерелин 900 мкг в сутки в виде эндоназального спрея или 3,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, золадекс 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней) также в течение 4–6 мес.

Лечение климактерических кровотечений не ограничивается гормональной терапией. Используются гемостатические, утеротонические и антианемические

средства. При наличии противопоказаний к гормональному лечению проводят электро- или лазерную деструкцию (абляцию) эндометрия. После этой процедуры полость матки облитерируется, и наступает маточная форма аменореи. Хирургическое лечение (ампутация, экстирпация матки) проводится при наличии сопутствующей органической патологии, требующей оперативного вмешательства.

4.6.2. Климактерический невроз

Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения обуславливают клиническую картину климактерического невроза, который может развиваться в пременопаузальном периоде на фоне регулярного менструального цикла и продолжаться в течение 5–10 и более лет после менопаузы. Психоэмоциональные нарушения проявляются раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна или, напротив, сонливостью, ухудшением памяти и внимания. Уменьшение стимулирующего влияния эстрогенов на опиоидную систему предрасполагает к развитию депрессивных состояний.

Вазомоторные проявления наблюдаются у большинства женщин перименопаузального возраста. Больные жалуются на внезапно появляющиеся ощущения жара в верхней половине туловища, сопровождающиеся покраснением кожи лица и груди, усиленным сердцебиением. Приливы жара, как правило, продолжаются 2–3 мин и заканчиваются обильным потоотделением. Приливы в климактерическом возрасте могут отсутствовать, быть единичными и слабо выраженными и быть многочисленными (более 20 в сут.) и тяжелыми. Ночные приливы нарушают сон и усугубляют психоэмоциональные расстройства.

В редких случаях развиваются вестибулярные нарушения в виде кратковременных меньероподобных состояний с головокружением, шумом в ушах, нарушением равновесия.

Диагностика. Обычно диагностика климактерического невроза не представляет трудностей. Возраст больных, указание на нарушение менструального цикла и наличие приливов делают диагноз вполне определенным.

Лечение. Основным методом терапии климактерического невроза является заместительная терапия половыми стероидными гормонами. Возможен пероральный, трансдермальный, парентеральный и интравагинальный путь введения гормональных препаратов. Пероральные препараты для заместительной гормональной терапии содержат натуральные эстрогены в микронизированной форме (17 β -эстрадиол) или эстрадиола валерат и гестагены. Среди последних выделяют: производные прегнана (структурно сходны с прогестероном) — медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, дидрогестерон; производные 19-нортестостерона (структурно сходны с тестостероном) — норэтистерона ацетат, левоноргестрел, норгестрел, дезогестрел и производные норpregнана (структурно сходны с прогестероном и тестостероном) — диеногест.

Производные 19-нортестостерона обладают частичной андрогенной активностью, поэтому содержащие их препараты (климонорм, циклопрогинова, клиогест, паузогест) рекомендуются назначать женщинам с исходно низким уровнем андрогенов в крови. Ципротерона ацетат, входящий в состав климаена, и диеногест, содержащийся в климодиене, напротив, обладают выраженным антиандрогенным эффектом и показаны женщинам с проявлениями гиперандрогенемии. В пременопаузальном возрасте проводится циклическая заместительная гормональная терапия двух- или трехфазными препаратами в режиме 28-дневного

цикла (климен, дивина, фемостон, климонорм, циклопрогинова, дивисек). Прием эстрогенов продолжается в течение всего цикла (21 или 28 дней), гестагенов — во второй условной фазе цикла на протяжении 10–14 дней. При этом сохраняются ежемесячные менструальноподобные кровоотделения (во время недельного перерыва в приеме препарата или когда женщина получает сниженную дозу эстрогенов). При назначении дивитрена женщина получает эстрогены на протяжении 84 дней и гестагены в последние 14 дней, кровотечения «отмены» наблюдаются один раз в 3 месяца.

Через год после прекращения месячных назначают заместительную гормональную терапию в непрерывном режиме (индивина, клиогест, паузогест, климодиен). Постоянное сочетание эстрогенов и гестагенов в препаратах для непрерывной заместительной гормональной терапии обеспечивает более выраженное гестагенное влияние на эндометрий, чем при циклической терапии, что приводит к атрофии эндометрия и развитию аменореи. В непрерывном режиме назначается ливиал (тиболон) — синтетический стероид, метаболиты которого обладают эстрогенным, прогестагенным и слабым андрогенным действием.

Женщинам с удаленной маткой проводится монотерапия эстрогенами (эстрофем, прогинова). Однако, если операция была проведена по поводу эндометриоза, предпочтительнее комбинированная терапия эстрогенами и гестагенами.

Еще одним вариантом комбинированной терапии эстрогенами и гестагенами является их назначение в форме депо. Например, гинодиан-депо, содержащий 4 мг эстрадиола валерат и 200 мг прастерона энантат, вводится внутримышечно один раз в месяц.

Трансдермальный путь введения эстрогенов в виде накожных пластырей или гелей обеспечивает относительно постоянный их уровень в крови, исключает первичное прохождение эстрогенов через печень. Трансдермальные препараты показаны больным с удаленной маткой в качестве непрерывной монотерапии эстрогенами или используются трехнедельными курсами в сочетании с гестагенами (утрожестаном, дюфастомом).

Перед назначением заместительной гормональной терапии проводится обязательное общеклиническое и гинекологическое обследование женщины для выявления противопоказаний к приему стероидных гормонов. Абсолютными противопоказаниями к назначению заместительной гормональной терапии являются рак молочной железы, рак эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз, тромбоз эмболические осложнения в анамнезе, связанные с приемом эстрогенов, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет.

Женщины, получающие заместительную гормональную терапию, требуют тщательного наблюдения с гинекологическими осмотрами через один месяц после назначения заместительной гормональной терапии, каждые 3 мес. в течение первого года и каждые 6 мес. в дальнейшем. Проводится эхография органов малого таза, онкоцитологическое исследование шейки матки, определение билирубина и печеночных ферментов в крови и исследование системы гемостаза каждые 6 мес. Ежегодно выполняется маммография.

При наличии противопоказаний к гормональной терапии проводится лечение негормональными препаратами, направленное на нормализацию функции центральной и вегетативной нервной системы. С этой целью используются седативные препараты; антидепрессанты; психостимуляторы; препараты, улучшающие кровообращение и обменные процессы в ЦНС (пираретам, милдронат, цин-

наризин, кавинтон). Снижение частоты и выраженности приливов может наблюдаться при применении клофелина, анаприлина.

4.6.3. Патология постменопаузального возраста

Спустя 2–3 года после менопаузы развиваются трофические и метаболические нарушения, связанные с абсолютным дефицитом эстрогенов.

Трофические изменения кожи, половой и мочевыделительной системы. Дефицит эстрогенов приводит к снижению образования коллагена в соединительной ткани, уменьшению внутриклеточного содержания жидкости. Кожа становится тонкой, сухой и морщинистой. Появляется сухость и ломкость волос, ногтей. Развивается сухость слизистых уrogenитального тракта. Уrogenитальные нарушения проявляются в виде ощущения сухости, зуда, жжения в области вульвы и влагалища, диспареунии и дизурических явлений. Слизистая влагалища истончается, снижается содержание гликогена в клетках и число лактобацилл во влагалище. На этом фоне развивается стойкий атрофический кольпит. Атрофические изменения в уретре predisполагают к развитию уретрита с частыми болезненными, произвольными мочеиспусканиями. Атрофические изменения в соединительной ткани и поперечно-полосатых мышцах тазового дна играют определенную роль в развитии опущения гениталий и недержания мочи.

Относительная гиперандрогенемия у некоторых женщин приводит к появлению гирсутизма и снижению тембра голоса.

Метаболические нарушения. Эстрогены обладают антиатерогенными свойствами: ускоряют распад липопротеинов низкой плотности, повышают содержание в крови липопротеинов высокой плотности, снижают уровень холестерина в крови, оказывают антиоксидантное действие, улучшают сосудистый кровоток, увеличивая секрецию простациклина, снижают резистентность кровотоку. Их дефицит в постменопаузальном возрасте приводит к увеличению содержания в крови атерогенных фракций — липопротеинов низкой плотности, холестерина и триглицеридов, способствующих тромбообразованию и снижению фибринолитической активности крови. Одновременно наблюдается некоторое повышение коагуляционного потенциала крови. Наблюдается выраженное усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Указанные изменения способствуют формированию микротромбов и образованию атеросклеротических бляшек. Развивается атеросклероз и ИБС, частота которых в постменопаузальном возрасте существенно повышается.

Почти у половины людей старше 50 лет выявляется остеопороз, степень выраженности которого в 30 % случаев такова, что может приводить к переломам (Сметник В. П., 2001). Снижение уровня эстрогенов в крови в течение первых лет после менопаузы приводит к быстрому уменьшению костной массы со снижением ее плотности. Развивается постменопаузальный остеопороз. Установлено, что в первое пятилетие потеря плотности костной массы составляет $3,5 \pm 0,5$ % в год, в дальнейшем скорость потери уменьшается до $1,9 \pm 0,6$ % в год. К 70 годам женщина теряет около 50 % костной массы. Остеобласты и остеокласты имеют специфические рецепторы к эстрогенам. Прямое влияние эстрогенов на костную ткань заключается в снижении активности остеокластов. Влияние эстрогенов на остеобласты опосредовано стимуляцией образования в них инсулиноподобного фактора роста и остеокальцина. Дефицит эстрогенов приводит

к уменьшению продукции кальцитонина, что усиливает костную резорбцию. Эстрогены уменьшают чувствительность костной ткани к паратиреоидному гормону и замедляют стимулированную им резорбцию, способствуют реабсорбции кальция в почках и абсорбции кальция в кишечнике, стимулируя синтез холекальциферолов (Рожинская Л. Я., 2000).

Остеопороз отличается скудной симптоматикой. Продолжительное время имеются жалобы на ноющие боли в крестце, пояснице; эти ощущения усиливаются при ходьбе, физической нагрузке. Постепенно боли приобретают постоянный характер, появляется сутулость («вдовий горб»). При значительной выраженности остеопороза происходят переломы в типичных местах: нижняя треть предплечья, шейка бедра, позвончики.

Диагностика. Для выявления метаболических нарушений выполняется биохимическое исследование крови (липидограмма) и коагулограмма, проводится кардиологическое обследование.

Для диагностики остеопороза используются количественные методы определения плотности костной ткани — метод монофотонной или двухфотонной абсорбциометрии, основанный на трансмиссии фотонов из радиоизотопного источника через кость к детектору. Костная масса выражается в содержании костных минералов в граммах на единицу длины (г/см) или единицу площади (г/см²). Фотонная денситометрия отражает в основном потерю массы кортикальной кости. Измерение минерализации губчатых костных структур возможно с помощью моно- и двухэнергетических денситометров. Радиоизотопный источник в них заменен рентгеновским.

Вторичный остеопороз может быть обусловлен различными заболеваниями (гиперадренокортицизмом, тиреотоксикозом, гиперпаратиреозом, пангипопитуитаризмом, дефицитом гормона роста, хроническими заболеваниями печени, синдромом мальабсорбции, почечной недостаточностью, лейкозами, миеломной болезнью, ревматоидным артритом), наследственными заболеваниями (несовершенным остеогенезом, синдромом Морфана), приемом лекарственных препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов, цитостатиков, антацидов, противосудорожных препаратов, тетрациклинов).

Лечение. Основным методом коррекции постменопаузальных метаболических и трофических нарушений является заместительная терапия половыми стероидными гормонами. При наличии изолированных урогенитальных нарушений возможен интравагинальный путь введения эстриола (0,5 мг в свечах, 1 мг в одной дозе крема).

В тех случаях, когда гормональная терапия противопоказана, используют альтернативные методы лечения, например, прием препаратов витамина D (кальцитриол 0,5–1,0 мкг в сутки) в сочетании с солями кальция в дозе 1000–1500 мг в сутки. Антирезорбтивным действием на костную ткань обладают также бифосфонаты (алеандронат натрия 70 мг 1 раз в неделю), препараты кальцитонина (миокальцик 200 МЕ в сутки внутримышечно или интраназально одно-двухмесячными курсами), соли фтора (натрия фторид 80 мг в сутки трехмесячными курсами). Способностью стимулировать остеобласты и синтез коллагена в костях обладает флавоноид иприфлавонон (остеохин), применяемый вточной дозе 600 мг в течение 6–12 мес. Профилактика постменопаузального остеопороза состоит в назначении эстроген-гестагенных препаратов в пременопаузальном возрасте или в течение первого года после менопаузы.

Литература

Айламазян Э. К. [и др.]. Аутоиммунный оофорит (Патогенез, диагностика, перспективы лечения) // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 2. — С. 7–9.

Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. [и др.]. Гинекология от пубертата до постменопаузы : практ. руководство для врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.

Габелова К. А. [и др.]. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII. — Вып. 1. — С. 49–54.

Дедов И. И. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 3. — С. 12–17.

Джемлиханова Л. Х., Богданова М. Н., Коган И. Ю. Кровоснабжение матки и яичников у здоровых женщин и больных овариальной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — № 1. — С. 52–57.

Мешкова И. П., Григорян О. Р., Зилов А. В., Щербазева Л. Н., Анциферов М. Б., Дедов И. И. Роль аутоантител к ткани яичников и надпочечников в патогенезе нарушений менструального цикла у девушек, больных сахарным диабетом 1 типа // Проблемы репродукции. — 2000. — № 5. — С. 10–19.

Потин В. В., Смагина Е. Е., Гзгзян А. М. Патогенез и диагностика аутоиммунного оофорита // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Вып. 2. — Том XLIX. — С. 59–66.

Сметник В. П. Руководство по климактерию / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М. : Медицинское информационное агентство, 2001. — 120 с.

Хагкурузов С. Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические ошибки и трудности. — СПб. : Элби-СПб., 2002. — 660 с.

Глава 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

5.1. ОНТОГЕНЕЗ СИСТЕМЫ МУЖСКОГО ГОНАДОСТАТА

Развитие тестикул из примитивной мезодермы происходит под влиянием различных факторов, кодируемых генами, расположенными на половых Y и X хромосомах, а также аутосомах 6, 9, 11 и 17. Под влиянием транскрипционного фактора (туморосупрессорный фактор опухоли Вильмса), ген которого располагается на 11-й хромосоме, происходит трансформация мезодермы в почечный и адреногенитальный примордиумы. Дальнейшее развитие адреногенитального примордиума происходит под влиянием стероидогенного фактора 1, ген которого локализуется на 9-й хромосоме, и транскрипционного фактора DAX1, что, в свою очередь, приводит к образованию первичной гонады и коры надпочечников. Развитие яичка из первичной гонады определяется совместным действием участка Y-хромосомы — SRY гена и участка 17-й аутосомы — SOX9 гена. Определенное участие в развитии тестикул принимает и участок X хромосомы — DSS локус. Также выявлены аутосомные гены, вовлеченные в развитие тестикул и располагающиеся на 2, 9 и 10-й хромосомах (Hammer G. D. [et al.], 2005).

Становление системы мужского гонадостата включает в себя развитие первичных половых клеток, формирование гонад и других половых органов, а также регулирующих их функцию механизмов.

Первый этап продолжается до 10 недель внутриутробного развития. Первичные недифференцированные половые клетки обнаруживаются на 14–15-й день развития. Дифференцирование гонад начинается с 7-й недели. Первичный зародыш гонад бипотенциален и состоит из кортикальной и медуллярной частей. При кариотипе 46XX кортикальная часть развивается в яичник; при кариотипе 46XY — медуллярная часть развивается в яичко. Если есть две X-хромосомы и нет Y-хромосомы, то из зачатка первичных гонад формируются яичники. Если есть одна X-хромосома и нет второй (X или Y), то зачаток первичных гонад не развивается и получается бесполое существо. Если нет X хромосомы, а имеется одна Y-хромосома, то зародыш гибнет на ранних стадиях развития зиготы, так как X-хромосома несет много жизненно важной информации.

К десяти неделям внутриутробного развития заканчивается дифференцирование первичной гонады, но половых протоков еще нет. Второй этап развития системы гонадостата у мужчин продолжается от десяти до двадцати четырех недель внутриутробного развития. В семенниках на седьмой неделе внутриутробного развития обнаруживаются клетки Лейдига. Стероидогенез начинается с восьмой недели и достигает максимума к 18–19 неделям. При этом concentra-

ция тестостерона (Т) в крови у плода соответствует уровню, свойственному взрослому мужчине. Под влиянием тестостерона формируются протоки по мужскому типу и начинается созревание сперматогенных канальцев. Одновременно фетальные семенники синтезируют гормон гликопротеидной природы (анти-мюллеров фактор), вызывающий инволюцию парамезонефральных протоков. Развитие наружных половых органов по мужскому типу происходит под влиянием дигидротестостерона (ДГТ). При отсутствии эффекта Т и ДГТ наружные половые органы развиваются по женскому типу (Ankarberg-Lindgren С., Norjavaara Е., 2004).

Регуляция гонадотропной функции гипофиза закладывается как циклическая у плодов мужского и женского пола. Однако тестостерон, секретлируемый фетальными семенниками или образующийся из него в гипоталамусе эстрадиол, приводит при сроке 20–22 нед. внутриутробного развития к потере циклической деятельности соответствующего центра гипоталамуса. Следовательно, у мужчин система гонадостата работает в другом режиме, нежели у женщин с менструальным циклом.

В начале этого периода секреция Т регулируется хорионическим гонадотропином (ХГ) плаценты. Однако после 14–15 нед. продукцию Т также стимулирует лютеинизирующий гормон (ЛГ). Таким образом, на втором этапе развития, продолжающемся с 10 до 22 нед. эмбрионального периода, происходит дифференцирование половых протоков, наружных гениталий по мужскому типу, половое дифференцирование гипоталамуса и становление гипоталамо-гипофизарной системы. Во всех этих процессах ключевую роль играют гормоны Т и ДГТ фетального семенника (Chemes Н. Е., 2001).

Третий этап продолжается с 22 недель до пубертата и имеет следующие общие черты:

- 1) установление прямых и обратных связей между гипоталамическими и гипофизарными гормонами;
- 2) низкую чувствительность гонад к гонадотропинам;
- 3) высокую чувствительность гипоталамуса и гипофиза к тормозящему влиянию половых стероидов.

Этот период делится на три подпериода, имеющие свои особенности функционирования системы гонадостата: фетальный; неонатальный и 1-й год жизни; препубертатный.

В норме опущение яичек в мошонку происходит при сроках развития 26–36 нед. Семенные каналцы яичек сформированы, но просвета в них нет. Количество клеток Лейдига снижается и уменьшается секреция Т.

У новорожденных мальчиков основное количество андрогенов вырабатывается в коре надпочечников и меньшее количество — в тестикулах. На втором-третьем месяце после рождения наблюдается существенное увеличение уровня Т в крови, причем его концентрация достигает почти половины нормального значения, характерного для взрослого мужчины. По-видимому, активация стероидной функции яичек связана с дальнейшей половой дифференцировкой гипоталамуса. Повышение секреции обоих гонадотропинов происходит к 5–6 мес. жизни и появляется пульсирующий ритм секреции, который все же существенно отличается от ритма их секреции у взрослого мужчины (Ankarberg-Lindgren С., Norjavaara Е., 2004).

Препубертатный период длится от двух до десяти лет и характеризуется довольно стабильными гипофизарно-гонадными взаимоотношениями. Сохраняется низкая чувствительность тестикул к гонадотропинам и высокая чувствительность гипоталамуса и гипофиза к тормозящему влиянию стероидов. До четырех лет яички сохраняют некоторые черты плодных гонад. К четырем годам исчезают фетальные гоноциты, а к шести годам — фетальные сперматогонии. С пяти лет активируется размножение сперматогоний, вплоть до образования первых сперматозоидов. К этому периоду завершается образование клеток Сертоли и гемато-тестикулярного барьера, но число клеток Лейдига остается небольшим, что совпадает с низким уровнем Т в течение этого периода (Berensztein E. B. [et al.], 2002).

К восьми годам увеличивается уровень дегидроэпиандростерона (ДГА) в крови, а в девять лет — дельта-4-андростендиона. Эти андрогены синтезируются преимущественно *zona reticularis* коры надпочечников, хотя значительное количество андростендиона может быть выработано допубертатными тестикулами. Уровень ДГА нарастает к девяти годам, и в этом возрасте отмечается первый препубертатный подъем секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ, Т и пролактина в крови. К десятилетнему возрасту эти показатели снижаются. Таким образом, стадия адренархе, начинаясь в возрасте 8–9 лет, предшествует препубертатной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Поскольку никаких клинических признаков полового созревания не наблюдается, адренархе и препубертатная активация гипоталамо-гипофизарной системы рассматриваются как физиологический процесс подготовки всей системы к наступлению пубертата. Повышенная секреция адреналовых андрогенов в процессе адренархе активизирует синтез гонадотропных гормонов, особенно ФСГ. Возможно, происходит усиление чувствительности гонадотрофов гипофиза к гипоталамическим факторам под влиянием слабых андрогенов. Кроме того, адренархе приводит к морфологическим изменениям в семенниках, мышечной системе и скелете.

Четвертым этапом развития системы гонадостата является пубертат — половое созревание. До настоящего времени точно не известны факторы, инициирующие пубертат. Наиболее вероятным пусковым механизмом является возрастное изменение тканевой чувствительности к нейрогуморальным стимулам на всех уровнях гипоталамо-гипофизарной системы. Начало пубертата, регистрируемое по увеличению яичек, в среднем приходится на 11–12 лет. В 11–12 лет повышается уровень андростендиона в крови, и через один год отмечается достоверное повышение ДГА, что совпадает с первым пубертатным нарастанием ФСГ. В этом возрасте обнаруживается положительная корреляция ДГА-сульфата и ФСГ, что свидетельствует о возможном участии ДГА в пубертатной активации гипоталамо-гипофизарной системы. Только к 14 годам происходит пубертатное нарастание уровня ЛГ и коррелирующей с ним секреции тестостерона. В это время пубертат вступает в основную фазу, когда происходит быстрое развитие половых органов и половых признаков, и в 16 лет начинается сперматогенез (Delemarre-van De Waal H. A., 2002; Grumbach M. M., Styne D. M., 2003; Herman-Giddens M. E. [et al.], 2001).

В возрасте 14–15 лет, одновременно с увеличением концентрации Т, существенно возрастает уровень эстрадиола (E_2). Предполагается, что нарастание уровня эстрогенов способствует секреции соматолиберина и в этом возрасте существенно

нарастает уровень соматотропного гормона в крови. Соматотропин вместе с Т проявляет свой анаболический эффект, усиливая рост скелета и мускулатуры. Предполагается, что гормон роста потенцирует действие гонадотропинов на тестикулы. Завершается пубертат наступлением половой зрелости. После 16 лет содержание ЛГ в крови существенно не изменяется. Секретция Т с возрастом нарастает, что связано с повышением чувствительности гонад к ЛГ и изменением стероидогенеза в яичках (Delemarre-van De Waal Н. А., 2002). Дополнительную роль в процессе пубертата играет снижение в крови белка, связывающего половые гормоны (БСПГ). Однако и в 17 лет средний уровень Т еще пока ниже, чем у взрослых мужчин. Этот факт необходимо учитывать, так как в наше время подростки 14–15 лет начинают вести половую жизнь, «перенапрягая» свою систему гонадостата. Таким образом, развитие системы гипоталамус-гипофиз-гонады в онтогенезе проходит длительный и сложный путь и контролируется многочисленными гормональными и негормональными факторами. Отсюда следует, что вредные воздействия, влияющие на репродуктивную систему на разных этапах развития, могут приводить к ее повреждениям, что затем становится очевидным в пубертате или третьем десятилетии жизни. Чем раньше действие повреждающего фактора на гонадостат, тем более тяжелые последствия наблюдаются у больных.

5.2. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У МУЖЧИН

Функция системы гипоталамус-гипофиз-тестикулы состоит в обеспечении нормальной вирильности и фертильности мужчины. Эти две функции обеспечиваются в основном за счет тестикул — парной эндокринной железы, содержащей помимо клеток Сертоли и Лейдига и половые клетки. Клетки Лейдига (интерстициальные клетки) располагаются в строме яичка вокруг семенных канальцев. Одна из их основных функций — продукция Т, обладающего выраженным андрогенным действием и отвечающим за развитие мужских половых органов, вирилизацию мужского организма, специфическое половое поведение и сперматогенез (Haider S. G., 2004).

Клетки Сертоли располагаются в стенке извитых семенных канальцев (вместе с половыми клетками) и служат «опорой» для сперматогониев и сперматоцитов, а также участвуют в эндокринной регуляции сперматогенеза, синтезируя андрогенсвязывающий белок, ингибин и активин. В эмбриональном периоде клетки Сертоли продуцируют фактор регрессии мюллеровых протоков, тем самым участвуя в процессе формирования мужских половых органов.

Дифференцирование первичных половых клеток в сперматогонии начинается с 33-й недели эмбрионального периода, а образование сперматозоидов (сперматогенез) — в пубертатном периоде. В процессе сперматогенеза выделяют 3 основные стадии: митотическое деление сперматогониев с образованием сперматоцитов первого порядка; два мейотических деления сперматоцитов, в результате которых формируются сперматиды, содержащие гаплоидный набор хромосом, из которых, не делясь, образуются сперматозоиды, зрелые мужские клетки, необходимые для оплодотворения.

Функция тестикул контролируется гонадотропными гормонами аденогипофиза: ЛГ действует в первую очередь на клетки Лейдига, стимулируя стероидогенез в них и усиливая синтез Т, а ФСГ — преимущественно на клетки Сертоли, способст-

вуя продукции ими андрогенсвязывающего белка, активина и ингибина, которые, секретирясь в просвет семенных канальцев, участвуют в сперматогенезе. Влияние ФСГ на клетки Лейдига до конца не выяснено, но он способен стимулировать их дифференцировку и таким образом косвенно усиливать продукцию Т. Совместное действие ФСГ и Т необходимо для инициации сперматогенеза.

Секреция ЛГ и ФСГ осуществляется в импульсном режиме, контролируемом двумя основными механизмами. С одной стороны, частота и амплитуда их секреции контролируется гипоталамическим гормоном гонадолиберинем, с другой стороны, по принципу отрицательной обратной связи секреция ЛГ регулируется Т, ДГТ и Э_2 , а секреция ФСГ — ингибином. По принципу отрицательной обратной связи Т, ДГТ и Э_2 подавляют секрецию гонадолиберина гипоталамусом. Продукция гонадолиберина регулируется ЦНС (корой и лимбической системой) и нейромедиаторами: норадреналином, дофамином, эндорфином и мелатонином. Предполагается, что мелатонин регулирует суточный и сезонный ритм секреции гонадолиберина, норадреналин и дофамин стимулируют выработку гонадолиберина, эндорфин ее подавляет.

Поскольку продукция Т клетками Лейдига контролируется ЛГ, то и секреция его носит импульсный характер: повышение уровня тестостерона происходит каждые 60–90 мин. Поступая в кровь, большая часть Т связывается с белком, связывающим половые гормоны (глобулин) БСПГ (60 %) и с альбумином (38 %). Доля его свободной фракции составляет от 2 до 3 %. В клетки-мишени может проникать только свободный Т и его фракция, связанная с альбумином (так называемый биодоступный Т), где он может превращаться в ДГТ (под воздействием фермента 5- α редуктазы) и Э_2 (под действием фермента ароматазы). Наиболее прочная связь у Т с БСПГ и, следовательно, большая часть Т в крови находится в неактивном состоянии.

Синтез БСПГ происходит преимущественно в печени и контролируется многими эндокринными факторами. Его продукция усиливается под воздействием эстрадиола, инсулина, тиреоидных гормонов и при недостатке гормона роста. Снижение его продукции наблюдается при низком уровне тиреоидных гормонов, акромегалии. Это необходимо учитывать при определении уровня общего Т при эндокринных заболеваниях, сопровождающихся изменением концентрации вышеперечисленных гормонов в крови. Для более точной диагностики гипогонадизма при этих состояниях показано определение свободного тестостерона или биодоступного Т расчетным или прямым методом.

Биологические эффекты Т обусловлены как непосредственным его действием на клетки-мишени как через специфические внутриклеточные рецепторы андрогенов, так и посредством его метаболитов ДГТ и Э_2 . Необходимо отметить, что аффинность связывания с рецептором андрогенов максимальна для ДГТ, который и оказывает максимальный вирилизирующий эффект.

Под воздействием ФСГ клетки Сертоли синтезируют андрогенсвязывающий белок. По первичной структуре он идентичен БСПГ, но отличается от него углеводными остатками. Этот белок выделяется непосредственно в половые клетки и просвет извитых семенных канальцев, где способствует внутриклеточному транспорту андрогенов в половых клетках и семенных канальцах, сети яичка и придатке яичка. Андрогенсвязывающий белок также стимулирует созревание сперматоцитов и совместно с ФСГ и Т участвует в регуляции сперматогенеза.

5.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ МУЖСКОГО ГОНАДОСТАТА

Объективный осмотр. Врач при осмотре больного оценивает телосложение, общее количество и распределение волос на теле, в том числе в андрогензависимых зонах (борода, лобковое и подмышечное оволосение), наличие и степень гинекомастии. Оценка телосложения производится путем измерения отношения между расстоянием от темени до лобка и от лобка до пола. Если это отношение меньше 1 и если размах рук превышает рост больше чем на 6 см, то это признак евнухоидного телосложения. Обязательным является измерение тестикул, которое проводится орхидометром Прадера или тестометром Демченко. Препубертатные тестикулы имеют объем 3–4 мл (3 см в длину, 2 см в ширину). В пубертате объем тестикул постепенно увеличивается с 4 до 15 мл (3–4 см в длину, 2–3 см в ширину). Тестикулы взрослого мужчины имеют объем 20–30 мл (4,5–5,5 см в длину, 2,8–3,3 см в ширину). Консистенция тестикул зависит от состояния канальцев и герминативного эпителия. Так, если они были повреждены до пубертата, то тестикулы обычно маленькие и плотные. Если произошло постпубертатное повреждение яичек, то они маленькие и мягкие. Размеры пениса измеряются в незерегированном состоянии. Длина пениса в допубертатном возрасте составляет 3–5 см, ширина головки – 1–2 см; у взрослых мужчин – 7–17 см и ширина 2–3 см.

Гормональные методы исследования. Содержание Т в крови у здорового мужчины значительно изменяется на протяжении суток и может колебаться с отклонением ниже нормальных показателей. Наиболее высокие цифры Т наблюдаются в утренние часы, в это время производится забор крови для гормонального исследования. Некоторые авторы считают, что лучше всего измерить концентрацию гормона в смеси трех образцов плазмы, полученных с интервалом примерно в 20–30 мин.

Незначительное снижение содержания общего Т может быть у мужчин с нормальным уровнем свободного тестостерона и низким уровнем БСПГ в крови. В таких случаях показано определение свободного или биодоступного Т прямым или расчетным методом (Mohr В. А., 2005).

Содержание гонадотропинов в крови определяется совместно с определением уровня Т. Гормоны ФСГ и ЛГ также секретируются короткими пульсациями, но ФСГ имеет более длинный период полураспада чем ЛГ, поэтому для получения адекватных результатов ФСГ достаточно однократного забора крови. Для определения уровня ЛГ предпочтителен трехкратный забор крови через 20–30 мин.

Мужчинам с приобретенным гипогонадизмом, у которых снижено либидо или есть эректильная дисфункция, необходимо определять уровень пролактина в крови. При гипогонадотропном гипогонадизме уровень пролактина часто ниже нормы или имеет тенденцию к снижению. Определение уровня ПрЛ в крови обязательно при всех заболеваниях половых желез.

Функциональные пробы. Проба с однократным введением хорионического гонадотропина (ХГ) проводится для оценки функционального состояния тестикул, если уровень Т понижен. После определения Т в сыворотке крови внутримышечно вводится ХГ из расчета 2000 ЕД/м² поверхности тела. Через 24 и 48 ч определяют уровень Т. У здоровых лиц и при большинстве форм задержек полового развития уровень Т повышается в 2–3 раза (Шабалов Н. П. [и др.], 1996; Ярных А. Л., 2002; Adiyaman P. [et al.], 2004).

Если этого не происходит, то через 15 дней проводят пробу с трехдневным введением ХГ. После двукратного определения Т в сыворотке крови внутримышечно вводится ХГ из расчета 1500 ЕД/м² поверхности тела в течение трех дней. На четвертый и пятый день утром определяют уровень Т в сыворотке крови. При гипогонадотропном гипогонадизме (вторичном и третичном) уровень Т в крови увеличивается примерно в 1,5 раза. При первичном гипогонадизме увеличения содержания Т не будет. Существует несколько вариантов данной пробы. Предлагается вводить ХГ в дозе 3000 ЕД 2 раза в неделю на протяжении пяти недель, на шестой неделе у пациентов гипогонадотропным гипогонадизмом повышается уровень Т в сыворотке крови (Шабалов Н. П. [и др.], 1996; Adiyaman P. [et al.], 2004).

Проба с однократным введением синтетического аналога гонадолиберина используется для оценки функционального резерва гонадотрофов аденогипофиза. После определения уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови внутривенно вводится 200 мкг синтетического аналога гонадолиберина и через 30 и 60 мин определяют те же показатели. В норме содержание ЛГ и ФСГ повышается на 60 % и более.

Шире используется проба с интраназальным введением синтетического аналога гонадолиберина — криптокура. Методика проведения та же, что и у предыдущей пробы, но криптокур вводится интраназально в дозе 600 мкг. В норме через 30 мин повышается уровень ЛГ в 2 раза и более, через 60 мин повышается ФСГ в 2 раза. У взрослых пациентов с гипогонадизмом может быть возрастное снижение секреторной возможности гонадотрофов гипофиза в ответ на синтетический гонадолиберин. При проведении этой пробы также возможно использование синтетического аналога гонадолиберина — бусерелина (бусерелина ацетат 0,2 %) фирмы «Фарм Синтез» (Москва). Препарат вводится интраназально в дозе 0,60 мг. Содержание ЛГ и ФСГ определяется до введения бусерелина и через 60 и 90 мин после введения. В норме уровень ЛГ через 60 мин повышается в 2–3 раза, уровень ФСГ через 90 мин повышается также в 2–3 раза по сравнению с исходными значениями (Ярных А. Л., 2002).

Иммунологическое обследование. Антитестикулярные антитела определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа. Антигены для анализа получают из тестикул, удаленных при операциях. В норме концентрация антитестикулярных антител в сыворотке крови менее 310 ЕД/мл. Их концентрация более 500 ЕД/мл, а особенно 800 ЕД/мл и выше, указывает на наличие аутоиммунного процесса в тестикулах. Но наличие антител еще не свидетельствует о наличии аутоиммунного орхита. Для постановки данного диагноза необходимо иммунологическое исследование. Снижение содержания в крови CD3, CD4, CD8 фракций Т-лимфоцитов свидетельствует в пользу орхита (Ярных А. Л., 2002; Dittmar M., Kahaly G. J., 2003; Gleicher N., 1998).

Исследование эякулята. Главным тестом для определения мужской фертильности является исследование эякулята. Сперму получают в результате мастурбации после трехдневного полового воздержания и оценивают в течение 2 ч. При первичном обследовании желательно, чтобы анализ спермы был сделан не менее трех раз на протяжении 3 мес. для получения адекватных результатов (табл. 5.1).

Костная денситометрия. Так как гипогонадизм приводит к снижению костной плотности, остеопорозу и последующему повышению риска переломов, необходимо провести костную денситометрию. Через 1–2 года после лечения необходимо повторить денситометрию для оценки результатов лечения и определения дальнейшей тактики терапии.

Таблица 5.1

Показатели спермограммы и номенклатура нормальных и патологических форм спермограммы (ВОЗ, 1999; Rowe P. J. [et al.], 2000)

Стандартные тесты	
Объем эякулята в норме более 2 мл	
pH эякулята в норме 7,2—8,0	
Концентрация сперматозоидов в норме более 20 млн/мл*	
Нормозооспермия	Все нормальные показатели спермограммы
Олигозооспермия	Концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл*
Азооспермия	Нет сперматозоидов в эякуляте, но есть клетки сперматогенеза
Аспермия	Нет сперматозоидов и нет клеток сперматогенеза в эякуляте
Общее количество сперматозоидов в норме более 40 млн/эякулят*	
Подвижность сперматозоидов в норме более 25 % с прямолинейным стремительным движением (категория А) и более 50 % с поступательным движением (категории А + В)	
Астенозооспермия	Менее 50 % сперматозоидов с поступательным движением (категории А + В) или менее 25 % сперматозоидов с прямолинейным стремительным движением (категория А)
Морфология сперматозоидов в норме более 50 % нормальных форм**	
Тератозооспермия	Менее 50 % нормальных форм сперматозоидов**
Олигоастенотератозооспермия	Комбинированное нарушение состава эякулята
Лейкоцитов в норме в эякуляте менее 1 млн/мл	
Незрелых форм в норме в эякуляте менее 2 млн/мл	
Фруктозы в норме более 13 мкмоль/эякулят	

* По данным О. Л. Тиктинского и В. В. Михайличенко (1999), нормальной считается концентрация сперматозоидов в эякуляте более 50 млн/мл. Соответственно олигозооспермией считается эякулят с концентрацией сперматозоидов менее 50 млн/мл.

** Нормальным считается содержание более 70 % нормальных форм в эякуляте. Состояние эякулята, сопровождающееся повышением более 30 % патологических форм, считается тератозооспермией.

Определение костного возраста. В комплексной оценке соматополового развития подростка проводится рентгенография кисти и лучезапястных суставов с определением соответствия темпов окостенения (костного возраста) паспортному возрасту. Эта методика применяется для диагностики задержки полового развития, гипогонадизма, а также для решения вопроса о стимуляции роста при низкорослости (табл. 5.2).

Компьютерная или магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области. Данное исследование проводится в случае гипогонадотропного гипогонадизма и обязательно при гиперпролактинемии.

Генетическое обследование. Буккальный мазок с определением полового хроматина с помощью флуоресцентной микроскопии показан большим с гипергонадотропным гипогонадизмом для исключения синдрома Клайнфелтера. В случае недостаточно убедительных результатов показано кариотипирование и молекулярно-генетическое обследование.

Биопсия тестикул. Со времени появления чувствительных методов определения гонадотропных гормонов оценка функции герминативного эпителия с помощью определения уровня ФСГ проводится чаще без биопсии тестикул. Однако мужчины с азооспермией, нормальным уровнем ФСГ и нормальными размерами тестикул должны обычно подвергаться биопсии тестикул для уточнения

Таблица 5.2

Сроки окостенения основных костей руки у детей и подростков

Точки окостенения, синостозы		Сроки окостенения (годы)	
		М	SD
Дистальный эпифиз локтевой кости		7,5	1,5
Шиловидный отросток локтевой кости		10	2
Гороховидная кость		11	1
Сесамовидные кости в 1-м пястно-фаланговом суставе		13,5	1,5
Синостозы	1 пястной кости	15,5	1,5
	2—5 пястных костей	16,5	2,5
	<i>в фалангах:</i>		
	концевых	16	2
	основных	16,5	2,5
	средних	16,5	2,5
	дистального эпифиза локтевой кости	17	1
	дистального эпифиза лучевой кости	18	2

Примечание. М — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение.

поражений герминативного эпителия, наличия обструкции или врожденной аномалии семявыносящих протоков.

Ультразвуковое исследование тестикул и семявыносящих протоков. Данное исследование необходимо при подозрении на патологические изменения тестикулярной ткани, в том числе и на новообразования, а также при подозрении на врожденную патологию семявыносящих протоков.

5.4. ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ

Первый признак начала полового развития — увеличение объема яичек — наблюдается в 11–12 лет, половое оволосение — спустя год. Примерная схема появления признаков пубертата представлена в табл. 5.3. Запаздывание признаков полового развития на 2 года и более рассматривается как задержка полового развития (ЗПР) и требует дифференциальной диагностики с гипогонадизмом. По данным разных авторов, ЗПР встречается с частотой 0,3–2,5 % у детей и подростков. Причиной ЗПР могут быть особенности конституции, полового созревания в некоторых семьях, перенесенные в прошлом асфиксия при родах; тяжелые инфекции; черепно-мозговые травмы; тяжелые токсикозы и другие заболевания и интоксикации у будущей матери во время беременности. Некоторые тяжелые хронические заболевания (декомпенсированный сахарный диабет, порок сердца с хронической недостаточностью кровообращения), алиментарная дистрофия и, возможно, ожирение III степени могут также приводить к ЗПР.

Л. М. Скородок и О. Н. Савченко выделили четыре основные формы ЗПР у мальчиков и подростков, хотя в настоящее время одна из форм ЗПР — микропенис — рассматривается как гипогонадизм.

Первая форма — конституционально-соматогенная, или *задержка полового и физического развития*, — проявляется в значительном запаздывании увеличения яичек и полового члена, развития вторичных половых признаков в сочетании с отставанием в физическом развитии и небольшим отставанием темпов

Таблица 5.3

Оценка стадии полового развития мальчиков и подростков (по: Tanner J., 1962)

Стадия	Возраст, годы	Степень развития половых органов	Средние размеры, см		Степень оволосения, другие признаки	
			яичек	полового члена	Лобковое	Аксиллярное
I а	7—10	Половой член и мошонка детские	$2,0 \times 1,5$	$3,5—4,5 \times 1,5$	Отсутствует	Отсутствует
I б	11—13	То же	$2,5 \times 2,0$	$4,0—4,5 \times 1,5$	То же	То же
II	12—14	Увеличение и гиперемия мошонки, роста полового члена нет	$3,0 \times 2,5$	$4,0—5,0 \times 2,0$	Единичные прямые волосы у корня полового члена	Отсутствует
III	13—15	Рост полового члена в длину, дальнейшее увеличение мошонки	$3,5 \times 3,0$	$5,0—7,0 \times 2,5$	Оволосение распространяется за лонное сочленение, волосы темнеют, вьются	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах
IV	14—16	Увеличение диаметра полового члена, мошонки, пигментация половых органов	$4,0 \times 3,5$	$6,0—9,0 \times 3,5$	Оволосение как у взрослого, но на меньшей площади	Вьющиеся волосы в подмышечных впадинах
V	16—18	Размеры и форма половых органов как у взрослого	$4,5 \times 4,0$	$6,0—12,0 \times 3,5—5,5$	Рост волос на верхней губе, поллюции	—

Таблица 5.4

Размеры наружных половых органов у мальчиков и подростков
(Скородок Л. М., Савченко О. Н., 1984)

Воз- раст, годы	Половой член, см				Продольный размер яичек, см				Поперечный размер яичек, см			
	Длина		Диаметр		Правое		Левое		Правое		Левое	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
7	3,3	0,8	1,3	0,2	1,9	0,2	2,1	0,3	1,3	0,2	1,4	0,2
8	3,2	0,8	1,1	0,2	1,8	0,4	1,9	0,4	1,2	0,3	1,2	0,3
9	3,2	0,6	1,5	0,2	2,0	0,3	2,0	0,3	1,4	0,2	1,4	0,2
10	3,5	0,7	1,6	0,2	2,1	0,2	2,1	0,2	1,5	0,2	1,5	0,2
11	3,5	0,6	1,6	0,2	2,3	0,3	2,2	0,4	1,7	0,2	1,6	0,2
12	3,8	0,9	1,9	0,3	2,7	0,5	2,8	0,6	2,1	0,5	2,0	0,5
13	6,3	1,7	2,3	0,3	3,6	0,4	3,7	0,4	2,5	0,4	2,6	0,4
14	6,5	1,5	2,6	0,5	3,7	0,6	3,8	0,6	2,3	0,5	2,9	0,6
15	7,2	1,3	2,8	0,4	4,0	0,6	4,1	0,6	3,1	0,3	3,1	0,2
16	7,6	1,3	2,8	0,5	4,0	0,5	4,1	0,5	3,1	0,3	3,2	0,4
17	8,7	0,5	3,2	0,3	4,2	0,3	4,3	0,3	3,2	0,4	3,2	0,4

Обозначения те же, что и в табл. 5.2.

окаменения скелета. Темпы роста замедлены, имеется недостаток массы тела, но выраженной диспропорциональности телосложения не отмечается (табл. 5.3, 5.4).

У мальчиков с ЗПР I формы происходит замедленное созревание рецепторов яичек к ЛГ, что приводит к снижению содержанию Т при нормальных уровнях ЛГ и ФСГ (у 50 % больных) в крови. В то же время примерно у половины мальчиков с этой формой отмечается некоторое понижение уровня ЛГ в крови, хотя циркадный ритм его сохранен. Однако резервы стероидогенной функции яичек сохранены, однократное внутримышечное введение хорионического гонадотропина в дозе 2000 ЕД/м² поверхности тела приводит к значительному подъему уровня Т в крови. В норме коэффициент ЛГ/Т с возрастом и половым созреванием постепенно снижается, в то время как у мальчиков с ЗПР — повышается. У мальчиков с I формой ЗПР наблюдается позднее созревание рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига, что приводит к снижению чувствительности гонад к ЛГ. У ряда больных выявляется повышенный уровень мелатонина, оказывающего подавляющий эффект на продукцию гонадолиберина. Из-за небольшого количества жировой ткани у мальчиков с ЗПР снижен уровень лептина в крови, который необходим для достаточной секреции гонадолиберина и гонадотропинов. У небольшой части больных с ЗПР имеется гетерогенность молекулы ЛГ со сниженной активностью. Примерно у 50 % мальчиков с ЗПР I типа выявляется небольшое диффузное увеличение щитовидной железы и признаки легкого гипотиреоза с повышением в крови ТТГ и некоторым снижением Т₃. Уровень соматотропного гормона в крови мальчиков с этой формой ЗПР в норме, но у тех, у которых выявляется увеличение щитовидной железы, часто определяется снижение уровней его пиковой секреции.

Вторая форма ЗПР — ложная адипозогенитальная дистрофия — характеризуется развитием ожирения обычно еще в допубертатном возрасте с феминизацией фигуры и ложной гинекомастией, а в пубертатном возрасте — выраженной ЗПР. В 14—15 лет отсутствуют вторичные половые признаки, имеют ме-

сто слабое оволосение лобка, слабые эрекции, поллюции отсутствуют. Масса жировой ткани неуклонно возрастает с возрастом, нарушаются пропорции тела с развитием гиноидно-евнухоидного типа телосложения, могут быть розовые стрии на коже. У ряда пациентов выявляется гиперхолестеринемия, нейроциркуляторная дистония.

В патогенезе этой формы ЗПР основное значение придают нарушению гипоталамо-гипофизарной системы. Средние концентрации в крови ЛГ, ФСГ, Т снижены, а эстрадиола и эстрогена — немного повышены. Но, в отличие от истинной адипозогенитальной дистрофии, у этих мальчиков после 14 лет отмечается повышение содержания ЛГ в ночное время и ФСГ в 2 часа ночи. Однократное внутримышечное введение хорионического гонадотропина в дозе 2000 ЕД/м² поверхности тела приводит к значительному подъему уровня Т в крови, и чувствительность половых желез к хорионическому гонадотропину у мальчиков со второй формой ЗПР выше, чем у мальчиков с первой формой. Коэффициент ЛГ/Т ниже, чем при первой форме ЗПР и снижается с возрастом. По-видимому, при этой форме ЗПР имеются изменения в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, что ведет к ожирению и снижению секреции гонадотропинов. Имеет значение и семейная предрасположенность к ожирению. С возрастом восстанавливаются циркадные ритмы продукции гонадотропинов, что и обеспечивает в дальнейшем половое созревание.

Третья форма ЗПР — синдром неправильного (непоследовательного) пубертата — проявляется признаками повышенной выработки стероидов коры надпочечников, что сопровождается ускорением роста и дифференцировки скелета, ранним (в 8—10 лет) появлением полового оволосения. Характерно наличие ожирения, нередко с розовыми стриями на коже. Отмечается значительное уменьшение полового члена и яичек, иногда встречается псевдоретенция (ложный крипторхизм) яичек, или крипторхизм. У этих мальчиков выявляется повышение уровней адренокортикотропного гормона, кортизола, дегидроэпиандростерона, андростендиона в крови, а также значительное снижение содержания тестостерона, ФСГ, повышение уровня ЛГ в сыворотке крови. Уровень пролактина нормальный, коэффициент ЛГ/Т повышен, что указывает на снижение чувствительности половых желез к ЛГ. При проведении функциональной пробы тестискул с ХГ, подъем уровня Т в крови менее выражен, чем при I и II формах ЗПР. Однако если провести эту пробу на фоне приема дексаметазона из расчета 1 мг/м² поверхности тела, то подъем тестостерона будет нормальный. Факторами, снижающими чувствительность яичек к стимулирующему влиянию ЛГ и приводящими к дискорреляции в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, по-видимому, являются повышение уровня кортизола и надпочечниковых андрогенов в крови, обусловленное гиперфункцией гипофизарно-адреналовой системы. У ³/₄ мальчиков с третьей формой ЗПР к 17—18 годам происходят нормализация функций гипофизарно-адреналовой системы и половое созревание с установлением полноценной гормональной и гаметогенной функции яичек.

Еще одна описанная ранее отдельная форма ЗПР (микрогенитализм, микропенис) является одним из вариантов первичного мужского гипогонадизма, а не задержкой полового развития. Она характеризуется недоразвитием полового члена при удовлетворительных размерах яичек и почти своевременном появлении вторичных половых признаков. Половой член резко уменьшен, однако мошонка и яички нормальных размеров и консистенции. Иногда наблюдается избыточная масса тела. В патогенезе этого состояния предполагается гене-

тически детерминированное неполноценное гормоно-рецепторное взаимодействие Т с тканями полового члена, что приводит к недостаточному развитию кавернозных тел и малым размерам полового члена. Содержание ФСГ, ЛГ, Т в крови, повышение Т в ответ на однократное внутримышечное введение хорионического гонадотропина в дозе 2000 ЕД/м² поверхности тела у больных с «микрогениализмом» нормальные, а уровень пролактина в крови иногда немного повышен. Коэффициент ЛГ/Т не отличается от нормальных значений.

Если ЗПР связана с тяжелыми соматическими, эндокринными заболеваниями, то необходимо адекватное *лечение* основного заболевания. Всем мальчикам необходимо включать в диету достаточное количество белков и витаминов, особенно А и Е, что усиливает действие эндогенных гонадотропинов и тестостерона. Если нет крипторхизма, то применение гонадотропных препаратов начинаются обычно в возрасте 15 лет и старше после достижения роста не менее 150 см.

При первой форме ЗПР проводят лечение анаболическими стероидами: ретаболил вводят 30–50 мг внутримышечно 1 раз в 3 недели, 4–5 инъекций на курс. Нередко приходится проводить два курса лечения с интервалом между ними 4–5 мес. Так как у $\frac{2}{3}$ мальчиков с первой формой ЗПР обнаружены антигестикоулярные антитела в повышенной концентрации, то лечение хорионическим гонадотропином может проводиться только следующим образом: подросткам с низким титром антигестикоулярных антител можно назначать препараты хорионического гонадотропина с 14–15 лет в дозе 1000–1500 ЕД внутримышечно 2–3 раза в неделю в течение 1–1½ месяца. Подросткам с высоким титром антигестикоулярных антител лечение хорионическим гонадотропином можно проводить только в сочетании с препаратами тестостерона. Необходимо подчеркнуть, что передозировка хорионического гонадотропина у мальчиков и подростков с ЗПР может привести к повышению уровня эстрадиола и развитию гиалиноза семенных канальцев (Ярных А. Л., 2002).

При второй форме ЗПР необходимо диетическое лечение ожирения до достижения нормальной массы тела. В возрасте 13–15 лет проводится лечение ХГ по 1000–1500 ЕД 3 раза в неделю внутримышечно 1–2 месячными курсами с перерывами по 3–4 мес.

При третьей форме ЗПР показано диетическое лечение. Питание должно быть полноценным с достаточным количеством витаминов и белков. Если, несмотря на достижение нормальной массы тела, в возрасте 15 лет и старше не отмечается прогрессирования полового созревания, то назначается лечение препаратами с активностью ЛГ и ФСГ (пергонал, хумегон) по 75 ЕД в сочетании с хорионическим гонадотропином по 1000 ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 1–1½ месяца, а при необходимости лечение повторяют этими же препаратами после 5–6-месячного перерыва (Ярных А. Л., 2002).

У подростков с микропенисом проводят курсовое лечение анаболическими стероидными препаратами в сочетании с витаминотерапией, теофиллином (по 0,1 г 2 раза в день). Ретаболил назначают по 50 мг внутримышечно 1 раз в 3 нед. (4–6 инъекций), или метандростенолон (неробол) по 0,005 г 2 раза в день сублингвально в течение 1,5–2 мес., или силаболин по 50 мг внутримышечно 1 раз в 2 нед. (4–6 инъекций), с 3–4-месячным перерывом между курсами анаболических стероидных препаратов. Это лечение приводит к увеличению полового члена без выраженного ускорения дифференцировки скелета. У лиц в возрасте 17 лет и старше можно проводить лечение небольшими дозами препаратов тестостерона (чтобы не нарушить сперматогенез). Предпринимаются попытки ле-

чения микропениса препаратами соматотропина человеческого. Пробуют применять местно у основания полового члена 2,5–5 %-ную тестостероновую мазь. Однако эти методы лечения малоэффективны.

5.5. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

5.5.1. Первичный гипогонадизм

Среди заболеваний половых желез у мужчин ведущее место принадлежит гипогонадизму — функциональной недостаточности половых желез. Различают три основных типа гипогонадизма: первичный, гипо- и нормогонадотропный.

Первичный гипогонадизм (ПГ) развивается в результате непосредственного повреждения ткани яичек патологическим процессом и часто сопровождается повышением в крови уровней гонадотропных гормонов, поэтому некоторые авторы называют его также гипергонадотропным гипогонадизмом.

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) развивается вследствие нарушения секреции гонадотропных гормонов чаще из-за поражения гипоталамуса (третичный гипогонадизм), реже из-за поражения гипофиза (вторичный гипогонадизм).

Нормогонадотропный гипогонадизм характеризуется как непосредственным поражением семенников, так и недостаточностью гонадотропинов с нарушением ритма их секреции.

Некоторые исследователи выделяют «коррелятивный» гипогонадизм, при котором функция гонадостата страдает вследствие хронического заболевания с нарушением метаболизма половых стероидов (хроническая почечная и печеночная недостаточность, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность и др.).

Выделяют следующие формы первичного мужского гипогонадизма:

- 1) анорхизм;
- 2) гипогонадизм с преимущественным поражением клеток Лейдига;
- 3) гипогонадизм с преимущественным поражением семенных канальцев;
- 4) синдром Клайнфелтера с различными вариантами кариотипа;
- 5) синдром 47XYY и 48XXYY;
- 6) синдром неполной маскулинизации;
- 7) синдром Рейфенштейна;
- 8) синдром дисгенезии тестикул (мужской вариант синдрома Тернера);
- 9) синдром Нунан;
- 10) Сертоли-клеточный синдром (синдром Дель Кастильо) — первичное отсутствие герминативного эпителия;
- 11) лучевые, травматические и воспалительные поражения тестикул;
- 12) синдром тестикулярной феминизации;
- 13) микрогенитализм (микропенис).

Анорхизм — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием или гипоплазией тестикул у лиц мужского пола с нормальным генотипом и фенотипом. Этиология анорхизма в настоящее время изучена недостаточно. Предположительно имеют значение тяжелые заболевания женщины или интоксикации во время беременности. У $3/4$ больных обнаруживают антитестикулярные антитела в достаточно значимой концентрации в крови, что позволяет предположить роль аутоагрессии в гипоплазии семенников. У некоторых больных атрофия тестикул наступает при травме во время родов, если плод находится в ягодичном предлежании.

Так как тестикулы подвергаются атрофии после 20 нед. внутриутробного развития, то половые органы сформированы по мужскому типу. В то же время нормального развития кавернозных тел не происходит, мошонка недоразвита, а тестикулы не обнаруживаются ни в брюшной полости, ни в паховом канале, ни в мошонке. Однако в ряде случаев атрофичные яички пальпируются в мошонке в виде небольших «валиков». В пубертате у таких больных наблюдается недоразвитие вторичных половых признаков. Телосложение евнухоидное, иногда развивается ожирение с евнухоидно-гиноидными пропорциями тела. Волосы на голове обычно бедны пигментом, снижена мышечная масса и сила, у многих больных имеет место нейроциркуляторная дистония, головные боли, утомляемость, повышенная потливость. Интеллект достаточно высокий, но иногда развиваются депрессивные состояния.

При нормальном кариотипе 46XY у этих больных определяется низкий уровень тестостерона и повышенные уровни ЛГ и ФСГ в крови с восьмилетнего возраста, особенно выражены эти гормональные изменения у лиц в 14 лет и старше. При анорхизме резко снижен уровень тестостерон-связывающего глобулина и эстрадиола в крови и наблюдается нормальная или иногда повышенная концентрация надпочечниковых андрогенов, что частично компенсирует дефицит тестостерона и обеспечивает некоторое развитие полового члена в допубертатном возрасте. В то же время дефицит тестостерона у этих больных с возрастом усиливается, что приводит к развитию евнухоидизма.

При *атрофии одного яичка* или его повреждении развивается монорхизм, сопровождающийся клинической картиной задержки полового развития. Однако по типу телосложения и размерам пениса взрослые больные с монорхизмом не отличаются от здоровых лиц. Средний уровень тестостерона у таких больных несколько ниже, чем у здоровых лиц, однако реакция тестикул в ответ на введение экзогенного хорионического гонадотропина такая же, как у здоровых лиц. В то же время у некоторых больных с монорхизмом развивается стойкая тестикулярная недостаточность.

Первичный гипогонадизм с *преимущественным поражением клеток Лейди-га* — очень редкое заболевание, развивающееся вследствие повреждения яичек инфекционным или токсическим агентом. Чаще это генетически обусловленное недоразвитие интерстициальных клеток. Клинически имеются симптомы евнухоидизма. Яички маленькие и плотные, половой член и мошонка недоразвиты. Снижение тестостерона у этих больных приводит к повышению уровня ЛГ в крови, в то же время уровень ФСГ остается в пределах нормы. Стимуляционные пробы с хорионическим гонадотропином не приводят к повышению уровня тестостерона в крови у этих больных.

Синдром Клайнфелтера — массовая форма мужского ПГ. Минимум один из 500 мужчин болен синдромом Клайнфелтера, а из страдающих бесплодием — каждый пятый. Этиология данного заболевания точно не установлена. Антитестикулярные антитела в диагностически значимых концентрациях обнаруживаются лишь у 30 % больных. Возможно, для нерасхождения половых хромосом в патогенезе имеет значение возраст матери, вирусные инфекции, интоксикации. Однако в большинстве случаев причину установить невозможно.

Патология обусловлена аномалией половых хромосом. У большинства больных кариотип — 47XXY. Значительно реже имеет место хромосомный мозаицизм 47XXY/46XY, также редко встречается генотип 48XXXXY и различные варианты с 49 хромосомами. Из-за лишней X хромосомы в период полового со-

зрения развивается прогрессирующая гиалинизация семенных канальцев с атрофией зародышевого эпителия, что приводит к азооспермии и бесплодию. Фенотип у этих больных мужской, но внешний вид таких больных различен. Около 10 % из них имеют нормальное правильное телосложение с нормально развитыми вторичными половыми признаками, ведут половую жизнь и считают, что у них нормальная потенция. К врачу они обращаются по поводу бесплодия. При объективном осмотре выявляется сниженный объем тестикул (менее 5 мл). Второй вариант — типичный евнухoid с отсутствующим половым оволосением, с маленьким размером яичек, нередко с крипторхизмом и микропенисом. Подавляющее большинство больных клинически находятся между этими «крайними» вариантами и имеют более или менее выраженные признаки андрогенной недостаточности. Наличие «лишних» X хромосом нередко приводит к развитию других генетических аномалий: маленькой кисти, высокому небу, изменению ушных раковин. У многих больных с синдромом Клайнфельтера обнаруживается пониженная функция щитовидной железы с признаками легкого гипотиреоза, повышенным уровнем ТТГ и сниженным до нижней границы нормы уровнем тироксина в крови. У части больных с кариотипом 47XXY сохраняется достаточно высокий интеллект, хотя у многих имеются трудности в учебе. При кариотипе 48XXXY всегда наблюдается дебильность, а при кариотипе с 49 хромосомами — имбицильность, или идиотия. Для лабораторного подтверждения диагноза существенное значение имеет обнаружение полового X хроматина, повышенное содержание ФСГ и ЛГ, а с начала пубертата снижение уровня тестостерона в крови. У некоторых больных повышена концентрация эстрадиола в крови. В то же время у ряда больных уровень тестостерона нормальный, а симптомы гипогонадизма связаны с нарушением его периферического действия вследствие аномалий рецепторного аппарата (Lanfranco F. [et al.], 2004).

Ложный синдром Клайнфельтера отличается от классического варианта по кариотипу 46XY. У этих больных в коже слизистых полости рта и в лейкоцитах выявляется кариотип 46XY, а в тестикулах — 47XXY.

Мужчины с гипогонадизмом и кариотипом 46XX (синдром Де Ля Шапеля) отличаются от классического варианта синдрома Клайнфельтера низкорослостью и нормальной психикой. Больные с кариотипом 46XX имеют транслокацию короткого плеча Y хромосомы, где расположены гены, отвечающие за дифференцировку первичной гонады в яичко на X хромосому, вероятно, из-за случайного кроссинговера в мейозе у родителей.

Синдром 47XYU встречается редко. Такие больные обладают значительной мышечной силой, общей агрессивностью, в том числе и сексуальной. В то же время у них выявляются симптомы легкого гипогонадизма. Тестикулы уменьшены в объеме, имеется олигозооспермия и астенозооспермия 2–3-й степени. Однако пенис у них, как правило, нормальных размеров.

Синдром 48XYU встречается крайне редко и кроме первичного гипогонадизма, у этих больных имеется выраженная олигофрения и множественные соматические аномалии.

Синдром Тернера — редкое и неизученное заболевание. характеризуется кариотипом 45XO или мозаицизмом 46XY/45XO. Происходит перенос части генетического материала с Y хромосомы на другие хромосомы, и формируется мужской фенотип. Больные обычно отличаются низким ростом с признаками гипогонадизма. Яички, как правило, гипоплазированы, имеется скудное вторичное оволосение. Часто выявляются соматические отклонения в виде короткой шеи

с крыловидными складками, различные дефекты внутренних органов и глаз. Иногда имеет место умственная отсталость. Уровень тестостерона в крови снижен. В анализе эякулята может выявляться азооспермия или тяжелая олигозооспермия. Показано проведение андрогензаместительной терапии при выраженном андрогенном дефиците.

Синдром неполной маскулинизации — очень редкое заболевание. Кариотип у таких больных 46XY. Эмбриональные тестикулы оказывают полный антимюллеров эффект, но имеется сниженная чувствительность периферических тканей к андрогенам. У взрослых больных наблюдается скудное оволосение лица, гинекомастия, пенис длиной 3—5 см часто искривленный книзу короткой хордой. Мошонка расщеплена, подобно большим половым губам, и в ней располагаются довольно крупные тестикулы. Имеется уrogenитальный синус, в который впадает короткое влагалище и открывается уретра. Обнаруживаются придатки яичка, семенные пузырьки, семявыносящий проток, но предстательная железа резко гипоплазирована. Как правило, содержание тестостерона в крови снижено, а уровень ЛГ повышен. Лечение данного синдрома хирургическое. Выпрямляется половой член, формируется мошонка и нормальный мочеиспускательный канал. Пол обычно выбирается мужской, и назначается лечение препаратами тестостерона.

Синдром Рейфенштейна наследуется сцепленным с X хромосомой механизмом. Больные имеют нормальные рост и массу тела, иногда развивается гинекомастия, вторичное оволосение скудное, пенис короткий, искривленный хордой. Нередко выявляется фимоз, мошоночная или стволовая гипоспадия. Мошонка у больных развита, а тестикулы немного гипоплазированы. У пациентов при кариотипе 46XY обычно нормальный уровень тестостерона в крови. Показатели ЛГ и ФСГ нередко колеблются у разных больных от нормальных до умеренно повышенных. Лечение хирургическое: мастэктомия, пластика уретры и выпрямление полового члена. Многие авторы считают, что лечение препаратами тестостерона не показано.

Синдром Нунан наследуется аутосомно-доминантно с низкой пенетрантностью гена и характеризуется кариотипом 46XY, первичным гипогонадизмом и множественными пороками развития, особенно сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы. У пациентов часто имеется олигофрения. Уровень тестостерона в крови снижен, а уровень ЛГ повышен.

Первичная герминативная аплазия (Сертоли-клеточный синдром, синдром одних клеток Сертоли) впервые описана Дель Кастильо в 1947 г. Эти больные по фенотипу, физическому и умственному развитию не отличаются от здоровых мужчин. Размер тестикул чаще нормальный, и пациенты обращаются к врачу по поводу бесплодия. При исследовании эякулята определяется азооспермия, а в биоптате тестикул — семенные каналы, выстланные клетками Сертоли без зародышевого эпителия. Уровень тестостерона и гонадотропных гормонов обычно нормальный. Причины этого заболевания — микроделеция длинного плеча Y хромосомы. Этот синдром также может развиваться вследствие радиационного облучения.

Первичный гипогонадизм может быть результатом орхита, орхоэпидидимита, варикоцеле 3-й степени. Наиболее часто орхит развивается при эпидемическом паротите, особенно если им болеет подросток или взрослый мужчина. Атрофия тестикул может быть следствием их туберкулезного поражения, травмы, перекрута яичка. Первичный гипогонадизм с тяжелым посткастрационным синдромом развивается в результате кастрации.

Синдром тестикулярной феминизации характеризуется нормальным кариотипом 46XY и нечувствительностью рецепторов к тестостерону. В то же время эмбриональные тестикулы оказывают антимюллеров эффект. Ввиду отсутствия эффекта тестостерона и дигидротестостерона наружные половые органы развиваются по женскому типу, и в дальнейшем формируется женский фенотип. В пубертатном периоде тестикулы синтезируют тестостерон и эстрадиол, и в отсутствие эффекта от тестостерона эстрадиол вызывает феминизацию — развитие молочных желез и других вторичных половых признаков по женскому типу. Часто причиной первого обращения больного к врачу служит первичная аменорея или выраженные боли в паховых областях, где часто обнаруживаются тестикулы. При гинекологическом осмотре выявляется короткое слепое влагалище. При исследовании половых хромосом обнаруживается Y хроматин. Иногда в одном из тестикул развивается опухоль, которая может приводить к вирилизации, так как чувствительность тканей к тестостерону может меняться (Quigley С. А., 2002).

При лечении этих больных важна соответствующая психотерапия. Нельзя говорить подростку, воспитывающемуся как девочка, что по генотипу она мальчик. Нужно поддерживать представление о том, что она девушка, но имеет проблемы в строении гениталий, что потребует операции. Проводится кастрация, вагинопластика, после чего назначается лечение препаратами эстрадиола для поддержания феминизации и сохранения трофики влагалища (Quigley С. А., 2002; Diamond M., Watson L. А., 2004).

Микропенис. Это форма гипогонадизма, характеризующаяся недоразвитием полового члена при удовлетворительных размерах яичек и почти своевременным появлением вторичных половых признаков. В патогенезе предполагается генетически детерминированное неполноценное гормонально-рецепторное взаимодействие Т с тканями полового члена, что приводит к недостаточному развитию кавернозных тел и полового члена. Содержание ФСГ, ЛГ, Т в крови нормальное. Функциональный резерв тестикул сохранен. В то же время у этих больных иногда выявляется умеренно повышенный уровень пролактина. Коэффициент ЛГ/Т не отличается от нормальных значений. У подростков с микропенисом проводят курсовое лечение анаболическими стероидными препаратами в сочетании с витаминотерапией. Ретаболил назначают по 50 мг. Внутримышечно 1 раз в 2—3 нед., 4—6 инъекций на курс лечения. Перерыв между курсами лечения должен составлять не менее трех месяцев. Это лечение иногда приводит к увеличению полового члена без выраженного ускорения дифференцировки скелета. У лиц старше 17 лет можно проводить лечение небольшими дозами препаратов тестостерона, чтобы не нарушить сперматогенез.

Для суждения об адекватности лечения мужчин с ПГ необходимо оценить динамику следующих клинических показателей: появления либидо, усиления эрекции, появления эякуляции, возможности совершения полового акта. Кроме динамики роста, строения и пропорций скелета, распределения подкожной жировой клетчатки, специально внимание уделяется оволосению лица, лобка, подмышечных впадин, измерению длины полового члена, диаметру его головки, окружности яичек, а по возможности и их объему.

У мальчиков допубертатного возраста с ПГ, начиная с 10—11 лет, проводится лечение анаболическими стероидными препаратами. В возрасте 14—16 лет больным с ПГ с нормальным ростом назначают обычные дозы Т. Подбор дозы проводится под контролем клинического эффекта, динамики содержания Т, эстрадиола (Э₂) и пролактина в крови. Сустанон-250 (омнадрен-250) вводится внут-

римышечно по 1 мл 1 раз в 4 нед. Это лечение приводит к росту полового члена, развитию половых признаков. Однако у большинства больных эрекции остаются слабыми и редкими, а уровень Т на нижней границе нормы. Поэтому для поддержания потенции таким больным приходится вводить сустанон-250 по 1 мл каждые 3 нед. При большем увеличении дозировки этих препаратов может быть повышение уровней Э_2 и пролактина, что нарушает терапевтический эффект препарата. Возможно использование тестостерона энантата по 250 мг внутримышечно 1 раз в 3 нед. или по 100 мг 1 раз в 10 дней. Для перорального применения используется тестостерон ундеканоат (андриол) по 40 мг 3–4 раза в день после еды. Имеется синтетический аналог дигидротестостерона — местеролон (провирон). Он не разрушается в печени при приеме *per os* и в терапевтических дозах не конвертируется в Э_2 и не подавляет секрецию ЛГ. Лечение провироном проводится при слабовыраженном гипогонадизме и является эффективным при олигозооспермии с недостаточностью клеток Лейдига.

5.5.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм

Основными формами гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) являются:

- Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (формируется в результате вредного воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему в антенатальном, интранатальном и раннем постнатальном периоде).

- Адипозогенитальная дистрофия.
- Гипогонадотропный гипогонадизм с изолированным дефицитом ЛГ, синдром «фертильных евнухов».
- Гипогонадотропный гипогонадизм с преимущественным дефицитом ФСГ.
- Ольфактогенитальный синдром Кальмана — де Мерсье.
- Гипогонадотропный гипогонадизм с снижением секреции ЛГ, ФСГ и адренкортикотропного гормона, синдром Мэддока.
- Синдром неполной маскулинизации со снижением ЛГ, ФСГ и Т.
- Гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с тотальной недостаточностью гипофиза (после гипофизэктомии и пр.).
- Гиперпролактинемический гипогонадизм при опухолях гипофиза и краниофариномах.
- *Изолированное повышение ЛГ в крови.*

Причинами *идиопатического ГГ* часто являются вредные воздействия в антенатальном и интранатальном периоде, производственные интоксикации, сердечно-сосудистые и эндокринологические заболевания, нефропатия у матери. Определенную роль играют асфиксия и родовая травма плода. Идиопатический ГГ часто является следствием поражения гипоталамуса. Телосложение у этих больных евнухоидное, яички маленькие, мошонка и penis недоразвиты, вторичные половые признаки отсутствуют. Жировая ткань перераспределена по женскому типу с преимущественным отложением жира в области грудных желез и живота. Истинная гинекомастия развивается редко. При магнитно-резонансной томографии гипоталамо-гипофизарной области у таких больных патологических отклонений не находят. Уровни ЛГ и ФСГ в крови снижены. При проведении пробы с трехдневным введением ХГ выявляется возрастание уровня Т на 40–50 %.

Адипозогенитальная дистрофия отличается от идиопатического ГГ только гиноидным телосложением с ожирением II–III степени. У многих больных выявляется нейроциркуляторная дистония. При определении ЛГ, ФСГ и проведе-

нии функциональных проб с ХГ получаются те же результаты, что и при идиопатическом ГГ.

Гипогонадотропный гипогонадизм с изолированным дефицитом ЛГ описан Паскуалини в 1950 г. (Pasqualini R. Q., Bug E. G., 1950). Вследствие врожденного нарушения секреции ЛГ резко снижается уровень Т в крови и развивается клиническая картина андрогенной недостаточности различной степени тяжести. Крипторхизм и гинекомастия встречаются редко. Сперматогенез сохранен, но при исследовании эякулята выявляется сниженный его объем, олигозооспермия, астенозооспермия, сниженная концентрация фруктозы, связанные с андрогенной недостаточностью. Без адекватного лечения больные бесплодны и имеют выраженную эректильную дисфункцию. Содержание ЛГ и Т в крови резко снижено. Уровень ФСГ обычно в пределах нормальных значений. При лечении препаратами ХГ или Т у ряда больных удается восстановить фертильность.

Гипогонадотропный гипогонадизм с изолированным дефицитом ФСГ приводит к недоразвитию канальцев яичек. У некоторых больных снижена секреция Т и имеется слабовыраженная андрогенная недостаточность. У детей и подростков снижен объем тестикул, наблюдается скудное вторичное оволосение и, несмотря на сниженный уровень ФСГ в крови этих детей, их расценивают как пациентов с задержкой полового развития. Во взрослом состоянии эти больные имеют нормальное телосложение, хорошую мускулатуру, нормальное оволосение, нормальный размер пениса. Они ведут нормальную половую жизнь и обращаются к врачу в связи с бесплодием. При объективном осмотре обращает на себя внимание объем тестикул на нижних вариантах нормы. Кариотип у этих пациентов 46XY, а при исследовании эякулята выявляется нарушение сперматогенеза различной степени тяжести от олигозооспермии 2-й степени до азооспермии. Уровень ФСГ в крови снижен, содержание Т и ЛГ находится в пределах нормальных показателей. При проведении пробы с ХГ обычно наблюдается подъем уровня Т в крови в среднем в 1,5 раза.

Синдром Кальмана – де Мерсье (СК) — это генетически обусловленное заболевание, которое преобладает среди больных гипогонадотропным гипогонадизмом. В большинстве случаев у этих пациентов имеется дефицит гонадолиберина, что подтверждается ответом у них на терапию гонадолиберинотом в пульсирующем режиме. При магнитно-резонансной томографии морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области не обнаруживается. По определению, аносмия или гипосмия присутствует у пациентов с СК, и наоборот, у пациентов с идиопатическим ГГ обоняние сохранено. Частота СК при исследованиях в Франции 1 : 86 000. Соотношение между мужчинами и женщинами с данной патологией 4 : 1–5 : 1; при семейных вариантах СК и идиопатического ГГ — 2,5 : 1.

Снижение либидо или эректильная дисфункция характерны для мужчин с СК, не леченные больные всегда страдают бесплодием. Кроме того, для них характерно снижение мышечной массы, агрессивности и жизненного тонуса. В случаях недостаточного лечения пациенты с любыми формами гипогонадизма имеют повышенный риск остеопороза. Аносмия или гипосмия присутствует у всех больных с СК, но некоторые пациенты могут этого не замечать, и в этих случаях необходимо произвести специальные пробы. Члены семьи могут также иметь гипосмию или аноскопию, но без признаков гипогонадизма. Усталость, одышка, цианоз, сердцебиение, синкопальные состояния встречаются у больных с СК как проявления сопутствующей врожденной сердечной патологии. Цвето-

вая слепота, нейросенсорная глухота, параплегия или эпилепсия у больных с СК наблюдаются редко.

При объективном осмотре у мужчин с СК выявляются евнухоидные скелетные пропорции. Мужчины с идиопатическим ГГ, заболевшим в половозрелом возрасте, предъявляют жалобы на то, что стали реже бриться. Высокий голос выявляется у больных с врожденным СК и идиопатическим ГГ. Гинекомастия также часто обнаруживается у мужчин с классическим СК и идиопатическим ГГ во время обследования, но может также появиться как побочный эффект заместительной терапии андрогенами. Снижение мышечной массы, мышечной силы с отложением жира на бедрах и груди особенно заметно у мужчин с врожденным СК и идиопатическим ГГ. Подмышечное и лобковое оволосение обычно скудное, особенно у пациентов с гипогонадизмом, сочетающимся с врожденной надпочечниковой гипоплазией (из-за недостатка надпочечниковых андрогенов). У этих пациентов также наблюдается лобковое оволосение по женскому типу.

Выделяют три фенотипических варианта СК. При первом варианте СК у пациентов кроме основной клинической картины имеются атаксия, билатеральная синкинезия, агенезия почки; при втором — умственная отсталость, атрезия хоан, нейросенсорная тугоухость, низкорослость; при третьем — расщелина губы и неба, агенезия почки, цветовая слепота.

Этиология СК — врожденные генетические заболевания с мутацией KAL-гена, который располагается на X-хромосоме. KAL-ген, представленный на хромосоме Xp22.3, кодирует синтез молекулы аносмина-1, предположительно участвующей в адгезии нервных клеток. Это играет важную роль для миграции аксонов осязательных нейронов по направлению к *bulbus olfactorius* и установления синоптических связей между этими аксонами и митральными клетками обонятельной луковицы. Гонадолиберин синтезируется нейронами, образующимися из обонятельных плакод (мест утолщения зародышевого эпителия), располагающихся снаружи от головного мозга и мигрирующими вдоль обонятельных нейронов до места их финальной локализации в мозге. Этот процесс зависит от присутствия аносмина-1. Различные мутации KAL-гена обнаруживаются примерно у 50 % пациентов с X-связанным СК. У этих пациентов недостаток аносмина-1 приводит к разрыву обонятельного проводящего пути, что является причиной anosмии, отсутствия миграции гонадолиберинсинтезирующих нейронов и приводит к дефициту данного гормона и развитию гипогонадотропного гипогонадизма (Sato N. [et al.], 2004).

Синдром Мэддока связан с мутацией гена DAX-1, что приводит к X-связанному идиопатическому ГГ и врожденной надпочечниковой гипоплазии. Ген DAX-1, представленный на хромосоме Xp21, кодирует предполагаемый одиночный рецептор (без известных лиганд), который относится к семейству рецепторов стероидных гормонов и, вероятно, является фактором транскрипции с критической функцией в развитии системы гипоталамус-гипофиз-гонады и коры надпочечников. Мужчины с мутацией гена DAX-1 страдают идиопатическим ГГ и врожденной гипоплазией надпочечников (первичная адренокортикальная недостаточность у детей). Ограниченные данные позволяют предположить, что идиопатический ГГ может проявляться постнатально, но до предполагаемого начала пубертата. В отличие от больных с синдромом Кальмана и большинства других пациентов с идиопатическим ГГ эти пациенты имеют гипоталамическую и гипофизарную гонадотропную секреторную дисфункцию и существенные дефекты в сперматогенезе.

Лечение больных с гипогонадотропным гипогонадизмом направлено на стимуляцию гонад и, по возможности, восстановление функций всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Лечение проводится гонадотропными препаратами, синтетическими аналогами гонадолиберина и препаратами тестостерона. Наилучший эффект от лечения ХГ, обладающим активностью ЛГ, имеет место у больных с изолированным дефицитом ЛГ и, в меньшей степени, у больных с дефицитом обоих гонадотропинов. К препаратам, обладающим активностью ЛГ, относятся: профази, прегнил и хорионический гонадотропин.

При лечении больных с преимущественным дефицитом ФСГ применяются препараты с активностью ФСГ и ЛГ. К препаратам, обладающим ФСГ активностью, относятся: метродин, гонал, пурегон. К препаратам с комбинированной активностью ФСГ и ЛГ относятся: хумегон, менотропин.

По данным А. Л. Ярных (2002), почти у половины больных с ГГ обнаруживается повышенный уровень антитестикулярных антител в крови. Поэтому при лечении больных с тяжелым ГГ рекомендуется применять три группы препаратов: сустанон 250 по 1 мл 1 раз в 4 нед. внутримышечно и одновременно два гонадотропных препарата или один, из которых с комбинированной активностью ФСГ и ЛГ (или ФСГ активностью), а второй — хорионический гонадотропин, например, хумегон 150 ЕД и хорионический гонадотропин 1000–1500 МЕ внутримышечно 2–3 раза в неделю. На курс используется 20 инъекций, затем проводят лечение невысокими дозами тестостерона и повторяют курс через 4–5 мес. Лечение проводят под контролем содержания в крови Т, пролактина, эстрадиола и антитестикулярных антител. При повышении уровня пролактина в крови к лечению добавляют невысокие дозы агонистов дофаминергических рецепторов гипоталамуса.

У больных с дефицитом ФСГ лечение проводится хумегоном, гоналом или пурегонем в сочетании с небольшими дозами хорионического гонадотропина и после 15–20 инъекций этих препаратов кроме определения уровней Т и пролактина необходимо контролировать состав эякулята. Если исходно у больного была азооспермия, то прогноз в отношении фертильности неблагоприятный. При олигозооспермии и астенозооспермии в ряде случаев возможно улучшение состава эякулята и временная фертильность.

Ввиду того, что ГГ часто обусловлен поражением гипоталамуса, в лечении этих больных применяются синтетические аналоги гонадолиберина. Эти препараты вводятся интраназально или микроинфузией в брюшную полость. Наибольшее распространение получил криптокур, который вводится интраназально в дозе 200 мкг 4–5 раз в сутки в прерывистом режиме. Лечение проводится в течение 4–6 нед. чередуя с двухмесячными курсами применения гонадотропных препаратов. Следует подчеркнуть, что синтетические аналоги гонадолиберина необходимо применять только в пульсирующем режиме, так как аналоги гонадолиберина пролонгированного действия приводят к торможению гонадотропной функции гипофиза.

Лечение больных с ГГ должно начинаться достаточно рано — с 12 лет. При позднем назначении лечения (20 лет и старше) у многих больных появляются вторичные атрофические изменения в тестикулах, и стимулировать их функцию не удается (Delemarre-van de Waal Н. А., 2004).

5.5.3. Нормогонадотропный гипогонадизм

Изучен недостаточно. Заболевание может развиваться вследствие токсикозов или тяжелых соматических заболеваний матери во время беременности, родовых травм или асфиксии плода. Однако у многих больных точно установить причину заболевания не удастся. При нормальном кариотипе 46XY у больных имеется нормальное содержание ФСГ и ЛГ в крови, но выявляется нарушенный импульсный характер секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции Т тестисами. У части больных обнаруживается повышенный уровень эстрадиола в крови. Проба с трехдневным введением ХГ в дозе 1500 МЕ/м² поверхности тела дает небольшой прирост уровня Т в крови. При данной форме гипогонадизма имеется поражение как на уровне гипоталамо-гипофизарного звена, так и на уровне тестикул. У больных с нормогонадотропным гипогонадизмом часто выявляется повышенный уровень антигониотропных антител в крови. Эти больные при нормальном росте имеют гиноидные пропорции телосложения, скудное вторичное оволосение, часто страдают ожирением. Объем тестикул у них находится на нижней границе нормы, может наблюдаться псевдоретенция яичек. У многих мужчин с этой формой гипогонадизма развивается нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. В связи с тем, что у этих больных часто выявляется повышенный уровень антигониотропных антител, лечение их гонадотропными препаратами в этом случае можно проводить только в сочетании с препаратами тестостерона.

5.6. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эректильная дисфункция (ЭД) — это постоянная или преходящая неспособность достигать или поддерживать достаточную эрекцию, необходимую для совершения полноценного полового акта (Jardin A. [et al.], 2000). По данным исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study, 1994), до 52 % мужчин в возрасте 40–70 лет имеют нарушение эрекции, причем тяжелые формы были отмечены у 5 % лиц в возрасте до 40 лет и у 15 % — в возрасте до 70 лет (Feldman H. A. [et al.], 1998; Johannes C. B. [et al.], 2000).

В качестве причин органической ЭД в 70 % случаев выступают сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, в 15 % случаев — побочные действия фармакологических препаратов. Болезни эндокринной системы (пролактинсекретирующие аденомы гипофиза, гипогонадизм, гиперкортицизм) и урологические заболевания являются причиной ЭД в 15 % случаев (Miralles-Garcia J. M., Garcia-Diez L. C., 2004). Сюда также входят неврологические заболевания: рассеянный склероз, заболевания спинного мозга, периферические токсические нейропатии, болезнь Паркинсона и расстройства сосудистой системы: нарушения пенильной микроциркуляции, нарушения венозного оттока и пр.

Эректильная дисфункция часто имеет место при ряде хронических соматических заболеваний: артериальной гипертензии, СД, ишемической болезни сердца, ожирении, дислипидемиях, а также может быть побочным эффектом от лечения фармакологическими препаратами, часто применяемыми в терапевтической и кардиологической практике: блокаторами β-адренорецепторов, тиазидными диуретиками, некоторыми блокаторами медленных кальциевых каналов (БМК), антидепрессантами и др. Отрицательное влияние на половую функцию мужчин

оказывают вредные привычки, такие как курение и злоупотребление алкоголем, а также стресс и малоподвижный образ жизни.

В настоящее время активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе нарушения механизмов эрекции у мужчин с метаболическим синдромом. Снижение активности NO-синтетазы и уменьшение продукции монооксида азота приводит к ухудшению эндотелий-зависимой релаксации резистивных сосудов, в том числе и артерий кавернозных тел (Sullivan M. E., 2001). У мужчин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом также имеет место снижение продукции основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов, обусловленное косвенным супрессивным влиянием гиперинсулинемии на клетки Лейдига тестикул и фермент 17,20-лиазу системы цитохрома P450 *zona reticularis* коры надпочечников. Развивающийся дефицит половых стероидов сопровождается снижением активности NO-синтетазы, функционирование которой зависит от андрогенов, что, в свою очередь, усугубляет дефицит монооксида азота.

Из современных гипотензивных препаратов, используемых в терапевтической практике, на половую функцию мужчин оказывают влияние представители двух классов: блокаторы β -адренорецепторов и тиазидные диуретики. Наиболее часто ЭД рассматривается как побочный эффект терапии неселективными блокаторами β -адренорецепторов. По мере возрастания селективности влияние препаратов данных групп на половую функцию снижается. Отрицательное влияние неселективных блокаторов β -адренорецепторов проявляется в угнетении симпатической иннервации, сопровождающемся нарушением вазодилатации кавернозных тел. Липофильные блокаторы β -адренорецепторов, проникая через гематоэнцефалический барьер, усиливают тенденцию к развитию седации и депрессии, что, в свою очередь, приводит к снижению либидо. Кроме того, блокаторы β -адренорецепторов оказывают отрицательный метаболический эффект, усиливая инсулинорезистентность с повышением уровня инсулина в крови, что сопровождается подавлением продукции надпочечниковых и тестикулярных андрогенов. Подобным отрицательным метаболическим влиянием обладают тиазидные диуретики, оказывающие, кроме того, прямое влияние на тонус гладкой мускулатуры сосудов кавернозных тел. Низкодозированное использование суперселективных, гидрофильных β -адреноблокаторов позволяет избежать их отрицательного влияния на половую функцию мужчин (Kandeel R. F. [et al.], 2001; Khan A. M. [et al.], 2002).

Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ не оказывают прямого воздействия на качество эрекции у мужчин. Дигидропиридиновые представители БКК и дилтиазем обладают положительным метаболическим эффектом, что связано со снижением уровня инсулина и инсулинорезистентности и увеличением продукции основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов. Положительным метаболическим эффектом, но в меньшей степени, обладают также ингибиторы АПФ и ингибиторы рецепторов к ангиотензину-2. Однако представители этих групп, снижая выработку брадикинина, пролонгируют период полувыведения монооксида азота, предотвращая развитие и прогрессирование ЭД (Khan A. M. [et al.], 2002).

Отрицательное влияние на половую функцию из лекарств группы БКК оказывает только верапамил короткого действия. Механизм этого влияния связан со снижением продукции тестикулярных андрогенов вследствие гиперпролактинемии, развивающейся при его приеме.

Таким образом, согласно современным исследованиям, препаратами первой линии у мужчин с АГ являются БКК I—II поколения дигидропиридинового ряда, дилтиазем, ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов к ангиотензину-2. Назначение β -адреноблокаторов, тиазидоподобных диуретиков и верапамила у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями должно проводиться строго по показаниям в среднетерапевтических дозах.

Если несмотря на правильный выбор гипотензивной терапии, у пациента сохраняется нарушение эрекции, то показано применение ингибиторов фосфодиэстеразы, к числу которых относятся тадалафил (Сиалис, Eli Lilly), силденафил (Виагра, Pfizer), варденафил (Левитра, Bayer). Механизм действия препаратов данной группы заключается в усилении релаксирующего эффекта оксида азота путем ингибирования фосфодиэстеразы 5-го типа и повышения внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата при половом возбуждении. При этом сиалис имеет свои отличительные особенности. Прежде всего действие этого препарата сохраняется на протяжении 36 ч, что позволяет избежать планирования сексуальных отношений и дает пациенту определенную свободу действий. В то же время длительный период выведения препарата не сопровождается увеличением числа побочных эффектов. Применение ингибиторов ФДЭ возможно при комбинированной гипотензивной терапии без риска сердечно-сосудистых осложнений. Совместное же использование ингибиторов ФДЭ и нитратов может привести к развитию неконтролируемой гипотензии в результате синергизма их действия (Fujisawa M., Sawada K., 2004).

При применении БКК в схеме лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо учитывать общность путей их метаболизма и ингибиторов ФДЭ (как у статинов, антидепрессантов и ингибиторов фосфодиэстеразы), что может ингибировать активность цитохрома P450 3A4 печеночных микросомальных изоферментов и снижать период полувыведения этих лечебных препаратов (Brock G. B. [et al.], 2002; Fujisawa M., Sawada K., 2004).

При назначении ингибиторов фосфодиэстеразы пациентам с артериальной гипертензией необходимо учитывать, к какой группе сердечно-сосудистого риска принадлежит больной (табл. 5.5). Так, если пациент относится к первой группе риска, то назначение ингибиторов фосфодиэстеразы возможно под контролем семейного врача. В случае 2-й или 3-й группы риска лечение больного необходимо проводить совместно с кардиологом (Cheitlin M. D., 1999; Emmick J. T. [et al.], 2002).

У пациентов с СД отрицательное влияние на эрекцию оказывают как гипергликемия, так и осложнения СД: полинейропатия и ангиопатия. Лечение этих осложнений препаратами альфа-липоевой кислоты и простагландина E положительно влияет на эрекцию. Данные исследователей о влиянии сахаропонижающей терапии на эректильную функцию малочисленны и противоречивы. С одной стороны, лечение препаратами группы бигуанидов непосредственно не влияет на половую функцию. Данные препараты уменьшают инсулинорезистентность, снижают уровень инсулина в крови пациентов с СД, что способствует повышению уровня как надпочечниковых андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-сульфата, андростендиона), так и Т. Терапия препаратами сульфаниламочевинами часто сопровождается развитием вторичной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что способствует развитию инсулининдуцированной артериальной гипертензии и потенциально — ЭД. Поэтому мы считаем, что у пациентов с СД 2-го типа и ЭД (на фоне адекватной диетотерапии) препаратом выбора является метформин. Присоединение препаратов сульфаниламочевинами или инсулина показано при недостаточном эффекте

Таблица 5.5

Группы сердечно-сосудистого риска пациентов с эректильной дисфункцией, требующих терапии ингибиторами фосфодиэстераз
(по: Chetlin M. D [et al.], 1999, с изменениями)

Уровень риска	Категория сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ):	Рекомендации
Низкий	Менее 3 факторов риска ССЗ (исключая возраст и пол) Контролируемая АГ Стабильная стенокардия напряжения 1 ф. к. Состояние после коронарной реваскуляризации с положительным эффектом Клапанные пороки без клинически значимых нарушений гемодинамики СН 1 класс по NYHA	Терапия ингибиторами фосфодиэстераз Наблюдение кардиолога Осмотры с регулярностью 6—12 мес.
Средний	Более 3 факторов риска ССЗ Стабильная стенокардия напряжения 2—3 ф. к. Перенесенный ОИМ или ОНМК давностью более 8 недель СН 2 класс по NYHA	Необходимо специализированное кардиологическое обследование (ЭХО-КГ и пр.) для дальнейшего ведения пациента и перевода в другую группу риска
Высокий	Сердечный шум неуточненного генеза Нестабильная или рефрактерная стенокардия Неконтролируемая АГ СН 3—4 класс по NYHA Перенесенный ОИМ или ОНМК в течение последних 8 недель Высокий риск аритмии Кардиомиопатия Декомпенсированные клапанные пороки сердца	Направление пациента на специализированное кардиологическое обследование Терапия ЭД возможна после стабилизации состояния и зависит от рекомендаций кардиолога

метформина. Назначение сиалиса способствует улучшению качества эрекции и не оказывает существенного влияния на течение СД и его осложнений.

Фактором риска ЭД является также нарушение липидного обмена. В исследовании MMAS было показано, что ЭД выявляется гораздо чаще у мужчин при гиперлипидемии, чем при нормолипидемии, а терапия статинами, нормализуя липидный спектр, улучшает половую функцию. Комбинированное лечение гиполлипидемическими препаратами и ингибиторами фосфодиэстераз позволяет снизить необходимую дозу последних. Таким образом, согласно литературным данным, наиболее целесообразным у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями признается применение следующих комбинаций препаратов:

- у пациентов с артериальной гипертензией и ЭД возможно сочетание БКК (или ингибитора АПФ) и ингибитора фосфодиэстераз;
- у пациентов с ИБС и ЭД — кардиоселективного β -адреноблокатора, аспирина и ингибитора фосфодиэстераз;
- у пациентов с дислипидемией и ИБС — кардиоселективного ББ, статина, аспирина и ингибитора фосфодиэстераз;

Нежелательными сочетаниями являются: БКК, статин, ингибитор фосфодиэстераз и БКК, амиодарон, антидепрессант, ингибитор фосфодиэстераз, а также

вышеописанные комбинации в сочетании с противогрибковыми препаратами и антибиотиками группы тетрациклина.

Гормональнозаместительная терапия препаратами тестостерона пациентам с ЭД показана при выраженном снижении либидо, недостаточной эффективности ингибиторов фосфодиэстераз и уровне общего Т ниже 10 нмоль/л (свободного Т менее 0,20 нмоль/л). Лечение должно проводиться под контролем уровней Т, Э, пролактина, холестерина, гематокрита, простатоспецифического антигена и УЗИ предстательной железы.

5.7. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Нарушения половой функции у мужчин с сахарным диабетом (СД) встречаются значительно чаще, чем в общей популяции и в более молодом возрасте. На половую дисфункцию больных СД влияют диабетическая нейропатия, микроангиопатия, макроангиопатия, метаболические нарушения, снижение андрогенной функции тестикул (Corona G. [et al.], 2004).

При диабете выделяют два типа половых нарушений у мужчин: 1) снижение либидо и эректильную дисфункцию (ЭД) и 2) специфическую «диабетическую импотенцию», которая характеризуется нарушением эрекции при сохранении нормального либидо или его повышении. У некоторых больных, особенно в начальный период развития сахарного диабета, наблюдаются психогенные формы импотенции. Изменения в образе жизни, общее недомогание, информация, получаемая от других больных о неизбежности быстрого развития импотенции при сахарном диабете, временное снижение потенции в период преходящей декомпенсации диабета способствуют развитию убежденности в ее необратимости и, как следствие этого, общей депрессии. Клинические варианты психогенной формы ЭД входят в структуру астено-депрессивного, астено-фобического, астено-ипохондрического синдромов. Прогноз их относительно благоприятен при своевременном проведении семейной психотерапии (Corona G. [et al.], 2004).

В. М. Прихожан предложил клиническую классификацию половой дисфункции при сахарном диабете, согласно которой различают временную и прогрессирующую импотенцию. Временная импотенция наблюдается в период выраженной декомпенсации СД, после тяжелого гипогликемического состояния и проявляется в снижении либидо, нарушении эрекции, эякуляции. После достижения и при сохранении компенсации сахарного диабета половая функция восстанавливается. Стадия начальных нарушений (I стадия) при прогрессирующей импотенции характеризуется недостаточной эрекцией, преждевременной эякуляцией при сохраненном или повышенном либидо. Стадия выраженных нарушений (II стадия) характеризуется исчезновением спонтанных эрекций, значительной недостаточностью адекватных реакций, редкими половыми актами, преждевременной эякуляцией. У части больных понижена чувствительность кожи головки полового члена, снижены или отсутствуют кавернозный и кремастерный рефлексы. При паралитической (III) стадии наблюдается полное отсутствие эрекции, хотя либидо у многих больных сохраняется.

Многие исследователи считают, что решающая роль в возникновении ЭД у больных СД принадлежит диабетической нейропатии. При световой микроскопии обнаруживается деструкция нервных волокон полового члена у мужчин, больных сахарным диабетом с ЭД. Подобные изменения нервных волокон полового члена обнаружены при электронной микроскопии у самцов крыс с экспери-

ментальным СД. У многих мужчин с СД и нарушением половой функции отмечается церебральная патология, включая патологию лимбикоретикулярных структур, поражения спинальных половых центров.

Отмечается прямая зависимость между диабетической микроангиопатией, ее продолжительностью, степенью тяжести и частотой сексуальных нарушений у мужчин с СД. Диабетическая макроангиопатия также может быть ответственной за нарушение эрекции вследствие развивающейся недостаточности артериального кровотока полового члена.

Имеются данные о роли гормональных факторов в развитии нарушений половой функции у мужчин с СД. У крыс с экспериментальным СД отмечается уменьшение количества клеток Лейдига, дегенеративные изменения в них, нарушение внутреннего метаболизма клеток и снижение уровня тестостерона в крови. При СД1 происходит уменьшение активности ферментов тестикулярного стероидогенеза на 40–60 %. Лечение инсулином восстанавливает исходную активность всех ферментов. Инсулиновая недостаточность влияет на клетки Лейдига, снижая чувствительность их рецепторов к стимулирующему влиянию ЛГ.

Снижение уровня Т в крови при экспериментальном диабете способствует уменьшению веса предстательной железы и семенных пузырьков животных. Функционирование придаточных половых желез зависит от величины концентрации Т. Но введение экзогенного Т и достижение его физиологического уровня у крыс с диабетом не приводит к росту придаточных половых желез, что, возможно, связано с нарушением действия андрогенов на андрогенчувствительные ткани при СД.

Уменьшение количества клеток Лейдига, дегенеративные изменения в них, снижение активности стероидогенеза и, как следствие этого, снижение андрогенной функции тестикул связывают со снижением содержания ЛГ, ФСГ и ПРЛ в крови у животных с экспериментальным диабетом, а также с уменьшением количества рецепторов гонадолиберина в гипофизе. Предполагается, что инсулин может влиять на функцию гипоталамуса и гипофиза, изменяя синаптические механизмы. В то же время снижение уровня Т не приводит к гиперсекреции ЛГ, что свидетельствует о частичном нарушении механизма обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, вероятно в связи с уменьшением секреции гонадолиберина (Ворохобина Н. В., 1998).

По данным Н. В. Ворохобиной [и др.], у 57 % молодых мужчин с диабетом 1-го типа имеется диабетическая импотенция I–II стадии. При этом в состоянии декомпенсации диабета уровни ФСГ и ЛГ были в пределах нормы, а уровень Т в крови немного снижен. Реакция клеток Лейдига в ответ на введение ХГ и реакция гонадотрофов гипофиза в ответ на гонадолиберин были снижены, уровни ДГА и кортизола – повышены, что оказало отрицательное влияние на функцию системы гипоталамус-гипофиз-гонады. После достижения компенсации у части больных половая функция нормализовалась, повысился уровень Т, но сниженная реакция гонад и гонадотрофов гипофиза при проведении функциональных проб сохранилась.

У мужчин с СД1 в возрасте 41–50 лет диабетическая импотенция I–II стадии выявляется с частотой 85 %, а у 18 % – III паралитическая стадия. У 24 % больных отмечается олигозооспермия II степени и астенозооспермия I степени. При декомпенсации диабета выявлено снижение уровня тестостерона в крови при повышенном содержании пролактина и ДГЭА. Показатели ФСГ и ЛГ оказались в пределах нормальных значений, а реакция гонад на введение хориониче-

ского гонадотропина и реакция аденогипофиза на криптокур резко снижены. По достижении компенсации диабета нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-гонады сохранились. У многих больных с СД1 были выявлены антитестикулярные антитела в диагностически значимой концентрации.

У мужчин с диабетом 2-го типа в возрасте 41–50 лет диабетическая импотенция I–II стадии выявлена в 34 %. Показатели состава эякулята были в пределах нормальных значений. В состоянии декомпенсации СД уровни ФСГ, ЛГ в крови не отличались от показателей у здоровых мужчин. У мужчин с нарушениями половой функции показано умеренное снижение уровня Т и реакции гонад на ХГ. После достижения стойкой компенсации СД нормализовались уровень Т в крови и половая функция (Ворохобина Н. В., 1998; Corrales J. J. [et al.], 2004; Dhindsa S. [et al.], 2004).

Предполагается, что в патогенезе нарушений половой функции при диабете 1-го типа ведущее значение имеет аутоиммунное поражение тестикул и, возможно, аденогипофиза. Дополнительная роль принадлежит метаболическим нарушениям и осложнениям диабета. Таким образом, изменения половой функции при диабете 1-го типа могут быть необратимыми несмотря на достижения в компенсации диабета. При диабете 2-го типа изменения функции гонадостата связаны с инсулиновой недостаточностью и гипергликемией, поэтому при достижении компенсации диабета эти изменения нормализуются.

У части больных СД наблюдается синдром ретроградной эякуляции, что может являться причиной бесплодия. При СД ретроградная эякуляция представляет собой одно из проявлений вегетативной диабетической нейропатии. Вследствие нарушения симпатической иннервации семенная жидкость не изгоняется наружу, в сторону *meatus penis*, а попадает в мочевой пузырь. Синдром ретроградной эякуляции у больных СД встречается редко и может не сопровождаться нарушением эрекции и оргазма.

Лечение сексуальных расстройств при СД является сложной задачей и носит строго индивидуальный характер. Первым необходимым условием лечения является стойкая компенсация диабета, что у части больных молодого возраста с небольшой давностью диабета приводит к улучшению состояния половой функции. Всем больным независимо от формы нарушений рекомендуется проводить психотерапевтическое лечение. Положительное влияние оказывают сеансы гипноза и аутотренинга.

На начальных стадиях нарушений половой функции с успехом применяют физиотерапевтическое лечение. Отмечено положительное воздействие точечного массажа, иглорефлексотерапии. При наличии осложнений диабета и ЭД рекомендуется назначение ангиопротекторов и препаратов альфа-липоевой кислоты (Ворохобина Н. В., 1988). У некоторых больных хороший терапевтический эффект отмечен при проведении сеансов пневмомассажа (вакуум-терапия) — лечение локальным отрицательным давлением (ЛОД-терапия). Помимо суггестивного эффекта вакуум-терапии улучшается кровоснабжение кавернозных тел полового члена благодаря открытию дополнительных капилляров микроциркуляторного русла. Кроме того, подобная «инструментальная» эрекция способствует тренировке и реабилитации спинального центра эрекции, восстанавливает условно-рефлекторные механизмы, осуществляемые при участии элементов коры больших полушарий, ответственных за сексуальную сферу (Козлов Г. И., Слонимский Б. Ю., 1995; Прихожан В. М., 1981; Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В., 1999).

Пациентам с СД и ЭД показано назначение ингибиторов фосфодиэстераз, к числу которых относятся тадалафил (Сиалис, Eli Lilly), силденафил (Виагра, Pfizer), варденафил (Левитра, Bayer). Механизм действия препаратов данной группы заключается в усилении релаксирующего эффекта оксида азота путем ингибирования фосфодиэстеразы 5-го типа и повышения внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата при половом возбуждении. Использование данных препаратов показало их достаточно высокую эффективность и безопасность у пациентов с СД (Hijazi R. A. [et al.], 2004).

Больным с выраженными нарушениями половой функции при недостаточном эффекте ингибиторов фосфодиэстераз и снижении уровня Т в сыворотке крови показано лечение препаратами тестостерона или комбинированное лечение этими препаратами.

Лечение андрогенами целесообразно применять для больных с начальной и выраженной стадией сексуальных нарушений при уровне Т в сыворотке крови ниже 11,0 мм/л и содержании ПРЛ менее 350 мМЕ/л. Рекомендуется использовать препараты тестостерона пролонгированного действия: сустанон-250 или омнадрен-250 (1,0 внутримышечно 1 раз в 3 нед.), небидо (1 г внутримышечно) (1 инъекция в 3 месяца). Могут быть использованы препараты Т для перорального применения: андриол (160 мг в день *per os* в течение 3 нед., затем 80–120 мг в день).

При повышении уровня ПРЛ в крови целесообразно назначать агонисты дофаминергических рецепторов гипоталамуса (парлодел, бромэргон, бромкриптин и т. д.). Известно, что введение экзогенного Т может вызывать дополнительный небольшой подъем ПРЛ в крови. При первоначально повышенном уровне ПРЛ его дополнительный подъем приводит к угнетению секреции гонадотропинов и дальнейшему ухудшению функции клеток Лейдига. Агонисты дофаминергических рецепторов гипоталамуса (бромкриптин), подавляя секрецию ПРЛ, способствуют более полному эффекту вводимого Т (Weinhardt L. S., Carey M. P., 1996).

Известно, что препараты тестостерона в высоких дозах приводят к снижению секреции гонадотропных гормонов гипофиза и угнетению продукции собственного Т, вызывают гипертрофию предстательной железы, активацию латентно развивающихся опухолей. Лечение должно проводиться под контролем уровня тестостерона, холестерина, гематокрита, простатоспецифического антигена и ультразвукового исследования предстательной железы.

Применение интракавернозных инъекций сосудорасширяющих средств с целью быстрого достижения эрекции при заболевании сахарным диабетом не оправдано по причине наличия исходных микроангиопатий сосудов полового члена из-за опасности развития больших кровоизлияний (при нарушении техники введения), нагнаивания гематом с возможным исходом в гангренозное поражение. Наибольший эффект оказывает простагландин E₁. Пероральное применение лекарственных препаратов растительного происхождения (спеман-форте, тентекс-форте), оказывающих расширяющее действие на сосуды микроциркуляторного русла половых органов, представляется наиболее оптимальным для лечения эрекционной (васкулогенно-обусловленной) составляющей копулятивного цикла у больных сахарным диабетом (при отсутствии окклюзионных поражений сосудов малого таза) (Jackson G., 2004; Montorsi F. [et al.], 1994; Weinhardt L. S., Carey M. P., 1996).

При недостаточной эффективности медикаментозной терапии больным ЭД рекомендуется использовать эректоры или имплантацию синтетических протее-

зов полового члена. Другим направлением хирургической коррекции импотенции являются операции на сосудах полового члена: эпигастрокавернозное шунтирование (Jackson G., 2004).

5.8. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гормоны щитовидной железы активно влияют на репродуктивную функцию, действуя на половые железы непосредственно или через систему гипоталамус-гипофиз, а также влияя на периферический метаболизм андрогенов, кортикостероидов, эстрогенов.

Нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и метаболизма половых стероидов, имеющие место у мужчин с тиреотоксикозом, связывают с влиянием высоких концентраций в крови тиреоидных гормонов. Введение здоровым мужчинам трийодтиронина повышает в 2–3 раза концентрацию Т при восьмикратном увеличении уровня тестостеронсвязывающего глобулина в периферической крови. Предполагается, что повышение уровня андрогенов в крови при угнетении функции семенников происходит за счет компенсаторного усиления андрогенной активности сетчатой зоны коры надпочечников, резкого замедления метаболического клиренса Т либо снижения чувствительности периферических тканей к Т. Тиреоидные гормоны в организме также оказывают влияние на периферический обмен андрогенов, усиливая периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, что сопровождается повышением уровня эстрадиола и эстриола у мужчин с гипертиреозом.

При гиперфункции щитовидной железы у мужчин выявляются повышенные концентрации ЛГ и ФСГ в крови, повышенная реакция ЛГ на гонадолиберин и сниженная реакция Т в ответ на введение хорионического гонадотропина. Предполагается, что при тиреотоксикозе частично снижается функция клеток Лейди-га, а также изменяется чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к половым стероидам.

Показано, что скорость продукции и уровень в крови пролактина у больных тиреотоксикозом выше, чем у здоровых мужчин, что отрицательно сказывается на функционировании системы гонадостата и усугубляет половую дисфункцию.

У мужчин, страдающих тиреотоксикозом, отмечено снижение либидо, при длительно существующем тиреотоксикозе могут быть нарушения эрекции и эякуляции. При гиперфункции щитовидной железы в начале заболевания отмечается повышенное либидо, в дальнейшем сменяющееся нарушениями всех составляющих копулятивного цикла, но при этом фертильность, как правило, сохраняется. Иногда выявляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов, а также за счет усиления связывания Т с белком связывающим половые гормоны. Как правило, изменения состава эякулята выражены незначительно. Объем и концентрация сперматозоидов иногда несколько снижены или находятся в норме, структура сперматозоидов почти не меняется. В начале заболевания отмечается значительное повышение подвижности сперматозоидов, которое может смениться гипокинезией при прогрессировании заболевания.

У больных, страдавших тиреотоксикозом, после лечения тиреостатическими препаратами параллельно со снижением уровня тироксина и трийодтиронина наблюдалось уменьшение повышенного содержания Т в сыворотке крови до

нормального и нормализация функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-гонады. Устранение тиреотоксикоза обычно приводит к полной нормализации половой функции, но при тяжелом и длительном течении заболевания, несмотря на достижение эутиреоза, половые расстройства не всегда восстанавливаются.

В экспериментальных работах показано, что при длительном гипотиреозе отмечается уменьшение размеров яичек, диаметра семявыносящих протоков и числа герминативных клеток; угнетение гаметогенеза и развития клеток Лейдига (Eugene D. [et al.], 2005). Как правило, при этом понижается содержание ЛГ и ФСГ в гипофизе, уменьшается число рецепторов к ЛГ в яичках, снижается уровень Т в крови и отмечается недостаточный подъем Т в ответ на введение хорионического гонадотропина. В тестикулах выявляются извитые семенные канальцы с признаками гибели сперматогенного эпителия. Деструктивным изменениям подвергаются половые клетки в стадии созревания. Выявляются деформация клеток, пикноз, лизис ядер, растворение цитоплазмы.

При изучении гормональных показателей системы гипофиз-гонады у мужчин с гипотиреозом многие исследователи обнаружили снижение концентрации Т в крови, снижение реакции гонад на введение хорионического гонадотропина, снижение содержания ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, нарушение реакции гипофиза на введение гонадолиберина. У мужчин с послеоперационным гипотиреозом при достижении эутиреоидного состояния нормализуются гормональные показатели системы гонадостата и половой функции.

У мужчин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) без гипотиреоза часто выявляется небольшое повышение уровня пролактина при нормальных показателях гонадотропных гормонов и андрогенов. В то же время реакция тестикул в ответ на введение хорионического гонадотропина снижена, как снижена и реакция гонадотрофов аденогипофиза в ответ на экзогенный гонадолиберин. У мужчин с АИТ, сочетающимся с гипотиреозом, выявлены снижение уровня ЛГ, ФСГ, Т; повышенное содержание в сыворотке крови пролактина и дегидроэпиандростерона; увеличение коэффициента ЛГ/Т. После достижения и сохранения эутиреоидного состояния улучшение гормональных показателей системы гипофиз-гонады происходит нечасто, что, по-видимому, обусловлено сохраняющейся гиперпролактинемией и развитием аутоиммунного орхита. Это приводит к наиболее тяжелому поражению системы гонадостата, ухудшению половой функции и выраженному снижению фертильности, несмотря на достижение эутиреоидного состояния.

По данным различных исследователей, частота развития нарушений половой функции при гипотиреозе колеблется от 50 до 90 % (Wortsmann J. [et al.], 1987). Изменения репродуктивной системы у мужчин более выражены при аутоиммунном генезе гипотиреоза, чем при послеоперационном. Наблюдается резкое снижение полового влечения, атрофия тестикул, выраженные изменения состава эякулята. Уменьшается объем эякулята, снижается концентрация фруктозы, обнаруживаются признаки микроагглютинации, астенозооспермия II–III степени, олигозооспермия II–III степени, тератозооспермия (Foote R. H., 2002; Wortsmann J. [et al.], 1987).

Лечение половой дисфункции следует начинать с компенсации гипотиреоза. Такая тактика приводит к восстановлению половой функции у мужчин с послеоперационным гипотиреозом. Однако у мужчин с гипотиреозом, развившимся в результате АИТ и чаще сопровождающимся гиперпролактинемией, достижение эутиреоза обычно не дает достаточного эффекта. В таких случаях показано лечение агониста-

ми дофаминергических рецепторов гипоталамуса. В результате лечения происходит снижение уровня пролактина и повышение содержания Т в крови.

Тем не менее даже при такой терапии не всегда удается добиться положительных результатов. У больных АИТ с длительно декомпенсированным гипотиреозом и нарушениями половой функции даже после достижения эутиреоидного состояния нормализации половой функции не происходит, сохраняется низкий уровень Т в крови. В связи с этим целесообразно проведение лечения препаратами тестостерона короткого или пролонгированного действия. На фоне проводимой терапии отмечается нормализация уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, Т в сыворотке крови, коэффициента ЛГ/Т, улучшение половой функции и спермограммы.

5.9. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

В настоящее время в доступной нам литературе данных о нарушении функции гонадостата у больных с послеоперационным гипопаратиреозом нет. В то же время идиопатический гипопаратиреоз нередко является составной частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома. При этом заболевании может развиваться нормогонадотропный гипогонадизм вследствие аутоиммунного поражения тестикул и аденогипофиза. В лечении таких больных используется заместительная терапия препаратами тестостерона.

5.10. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

В развитии нарушений функции системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин с ожирением ведущая роль принадлежит жировой ткани, активно участвующей в метаболизме стероидных гормонов, в том числе андрогенов и эстрогенов. Прогрессирующее абдоминальное ожирение сопровождается развитием инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, оказывающей непосредственное влияние на все звенья систем гипоталамус-гипофиз-гонады и гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников.

При гормональном обследовании мужчин с ожирением II–IV степени часто выявляется пониженное содержание общего тестостерона в сыворотке крови. У большинства больных при выраженном ожирении наблюдается снижение свободного тестостерона в крови. Предполагается, что гипоандрогения может быть обусловлена тремя причинами: развитием первичной тестикулярной недостаточности, нарушением регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарных структур, повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены (Abate N. [et al.], 2002; Tsai E. C. [et al.], 2004).

У мужчин с ожирением снижен ответ клеток Лейдига на введение хорионического гонадотропина. Предполагается, что развивающаяся при ожирении гиперинсулинемия снижает чувствительность клеток Лейдига к стимулирующему влиянию ЛГ и уменьшает количество рецепторов к ЛГ в тестикулах (Tsai E. C. [et al.], 2004). Секреция ФСГ, ЛГ и пролактина у мужчин с ожирением I–II степени нормальная. Только у некоторых больных наблюдается снижение секреции ЛГ, по-видимому, вследствие торможения его продукции повышенным

уровнем эстрогенов и β -эндорфина в крови (Dhindsa S. [et al.], 2004; Zelissen P. M. S. [et al.], 1991).

Показано снижение амплитуды и частоты пульсовой секреции ЛГ, сопровождающееся значительным снижением суммарных суточных уровней ЛГ и свободного тестостерона. Реакция гонадотрофов аденогипофиза, определяемая в ответ на введение гонадолиберина, обычно не изменена (Tsai E. C. [et al.], 2004).

Снижение уровня свободного тестостерона, возможно, связано с усилением продукции белка, связывающего половые гормоны, печенью и увеличением его тестостеронсвязывающей способности. Предполагается, что ведущая роль в нарушении его продукции у мужчин с ожирением принадлежит гиперинсулинемии и гиперлептинемии, но механизмы этого влияния изучены недостаточно.

Андрогенный дефицит у мужчин с ожирением усиливается снижением надпочечниковых С-19 стероидов: дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона. Предполагается, что гиперинсулинемия у пациентов с ожирением приводит к подавлению фермента 17–20-лиазы *zona reticularis* коры надпочечников, ответственного за синтез этих андрогенов.

О роли адренокортикотропного гормона в синтезе и секреции дегидроэпиандростерона данные противоречивы. С одной стороны, прямой зависимости между их уровнями нет, с другой стороны, секреция дегидроэпиандростерона осуществляется в импульсном режиме под контролем адренокортикотропного гормона. Изменение ритма секреции адренокортикотропного гормона приводит к нарушению синтеза дегидроэпиандростерона при нормальных показателях уровня кортизола.

У мужчин с ожирением часто выявляется гиперэстрогемия, что связано с усилением ароматизации андрогенов в эстрогены в жировой ткани (тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстриол). При выраженном ожирении показано усиление продукции эстрогенов тестикулами (Giagulli V. A., 2004). Рассматривается возможность участия повышенного уровня эстрадиола в подавлении синтеза дегидроэпиандростерона.

Клиническая картина нарушения функции гонадостата зависит от степени ожирения. Снижение потенции и фертильности чаще отмечается у больных с ожирением III–IV степени. Выявляется олигозооспермия I степени и астенозооспермия I–II степени. Гинекомастия и феминизация встречаются редко. При прогрессировании ожирения и метаболического синдрома нарушается эндотелий-зависимая дилатация резистивных сосудов, что сопровождается развитием у мужчин артериальной гипертензии и эректильной дисфункции. Основная роль в данном механизме принадлежит инсулинорезистентности, приводящей к снижению активности NO-синтетазы и сопровождающейся гипопродукцией оксида азота, являющегося одним из основных вазодилататоров. У мужчин функционирование NO-синтетазы зависит от уровня андрогенов, и развивающееся при ожирении снижение продукции тестостерона замыкает порочный круг, приводя к выраженным нарушениям половой функции.

Таким образом, для обеспечения нормального *vitae sexualis* система гипоталамус-гипофиз-гонады должна работать в режиме повышенной нагрузки, что может способствовать ее раннему истощению. В результате адекватного лечения ожирения и нормализации массы тела концентрация половых стероидов в крови у большинства мужчин нормализуется и половая функция восстанавливается.

5.11. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ ПРОДУКЦИИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Эффекты соматотропного гормона (СТГ) в различных системах организма реализуются посредством действия как самого СТГ на ткани, так и действием его вторичного посредника — инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), образующегося в печени и непосредственно в тканях под влиянием СТГ. Рецепторы к СТГ и ИФР-1 обнаружены во многих тканях и органах, в том числе в половых органах и эндокринных железах системы гипоталамус-гипофиз-гонады. Соматотропный гормон участвует в процессах сперматогенеза, стероидогенеза, оказывает модулирующее влияние на секрецию гонадотропинов аденогипофизом и продукцию тестостерона клетками Лейдига; в развитии простаты, полового члена, семенных пузырьков и вольфова протока у плода человека, а также процессов полового созревания.

Заболевания, характеризующиеся недостатком СТГ или нечувствительностью к нему периферических тканей, сопровождаются нарушением функционирования всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. У мужчин с недостаточностью СТГ снижена реакция гонадотрофов аденогипофиза на введение синтетического аналога гонадолиберина. При проведении пробы с хорионическим гонадотропином часто выявляется снижение реакции клеток Лейдига. В то же время многими авторами обнаружено снижение уровня тестостерона в крови и нормальные показатели гонадотропных гормонов у мужчин с недостатком СТГ (Chandrashekar V. [et al.], 2004). Клинически это проявляется задержкой полового развития, а в дальнейшем и нарушением сперматогенеза с признаками гипогонадизма, снижением либидо и эректильной дисфункцией. Бесплодие у мужчин чаще связано с выраженным снижением подвижности сперматозоидов до астенозооспермии III степени; уменьшенным объемом эякулята, вызванным гипофункцией желез простаты и семенных пузырьков. Заместительная терапия гормоном роста приводит к улучшению гормональных показателей гонадостата, восстановлению функционального резерва гипофиза и тестикул, нормализации половой функции и качества эякулята. Повышается подвижность сперматозоидов, увеличивается объем эякулята.

Заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией СТГ, также приводят к выраженным изменениям системы гонадостата. У мужчин с акромегалией выявляется снижение уровней ФСГ и ЛГ в крови, нарушение ритма секреции ЛГ, снижение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Часто определяется гиперпролактинемия и повышение уровня эстрадиола в крови, что также негативно сказывается на функциональном состоянии системы гипоталамус-гипофиз-гонады. У мужчин развивается клиника гипогонадизма: снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение оволосения андрогензависимых зон. Нарушается сперматогенез в виде астенозооспермии, тератозооспермии, а иногда и олигозооспермии. Отрицательное влияние на половую функцию мужчин с акромегалией оказывают вторичные метаболические нарушения: инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, гиперлипидемия, гипергликемия. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция приводит к ухудшению качества эрекции, а гиперинсулинемия усиливает андрогенный дефицит, сопровождающийся снижением либидо (Colao A. [et al.], 2004). Нельзя исключить также наличие

выраженного психологического компонента в патогенезе импотенции мужчин с акромегалией.

Лечение синтетическими аналогами соматостатина, сопровождающееся снижением уровня СТГ у мужчин с акромегалией, приводит к повышению уровней тестостерона, дигидротестостерона, ЛГ и ФСГ в крови до нормы. У пациентов восстанавливается либидо, улучшаются показатели эректильной функции. Значительные изменения наблюдаются в составе эякулята: увеличивается его объем, нормализуется рН, увеличивается число и подвижность сперматозоидов, снижается количество дегенеративных форм.

5.12. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Поражения половых желез при болезни Аддисона наиболее часто встречаются при аутоиммунном генезе заболевания и при аденолейкодистрофии, реже — при первичной хронической недостаточности коры надпочечников (ПХНН) туберкулезной этиологии.

У мужчин с болезнью Аддисона туберкулезной этиологии снижается либидо и развивается эректильная дисфункция слабой степени тяжести. Иногда выявляется олигозооспермия и астенозооспермия I степени. Возможно это объясняется тем, что при декомпенсации ПХНН снижается уровень ФСГ, ЛГ и тестостерона в крови. Снижается реакция тестикул в ответ на пробу с хорионическим гонадотропином и чувствительность гипофиза к гонадолиберину. Предполагается, что изменения в системе гонадостата вызваны недостатком глюкокортикостероидов и гиперпродукцией аденокортикотропного гормона. После достижения компенсации надпочечниковой недостаточности гормональные показатели системы гипофиз-гонады и половая функция восстанавливаются.

У всех мужчин с ПХНН аутоиммунного генеза и при аденолейкодистрофии отмечается снижение либидо, эректильная дисфункция и нарушения эякуляции. При исследовании эякулята у этих больных выявляется олигозооспермия, астенозооспермия II—III степени, повышенная агглютинация сперматозоидов. По-видимому, основной причиной нарушения сперматогенеза является аутоиммунный орхит, развивающийся у данной группы больных. Большинство исследователей считают, что наличие антител к надпочечникам обязательно приводит к патологии как самих надпочечников, так и тестикул.

При декомпенсации заболевания отмечается снижение тестостерона и повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Выявляется низкий уровень ЛГ, ФСГ; имеется сниженная реакция тестикул на введение хорионического гонадотропина и реакция гипофиза в ответ на гонадолиберин. После достижения компенсации заболевания отмечается повышение уровня ЛГ, снижение содержания пролактина при сохранившихся низких значениях Т. Как при декомпенсации заболевания, так и при компенсации ПХНН, соотношение ЛГ/Т превышает соответствующий показатель у здоровых лиц.

При исследовании системы гипоталамус-гипофиз-гонады у больных с ПХНН с высоким титром антител к стероидпродуцирующим клеткам гормональных изменений этой системы может быть и не выявлено, но это не исключает у этих больных развития в дальнейшем нарушений репродуктивной функции и соответствующих гормональных изменений.

У больных с ПХНН иногда обнаруживают гиперпролактинемию. Причинами повышения уровня пролактина являются прямое действие недостатка глюкокортикоидов на гипофиз, а также опосредованное действие через повышение секреции серотонина и β -эндорфина. Нельзя исключить у некоторых больных с ПХНН аутоиммунного генеза гипофизита с гиперпролактинемией. У таких больных обнаруживают антитела к лактотрофам гипофиза, гиперплазию лактотрофов. Дополнительную роль в патогенезе гиперпролактинемии у больных аддисоновой болезнью может играть развитие аутоиммунного тиреоидита со снижением функции щитовидной железы.

У мужчин с ПХНН аутоиммунного генеза после достижения компенсации недостаточности надпочечников могут сохраняться нарушения половой функции и изменения гормональных показателей системы гипофиз-гонады. Часто это связано с низкой продукцией Т или сопутствующей гиперпролактинемией. В этом случае мужчинам показано лечение препаратами тестостерона пролонгированного действия в качестве заместительной терапии. На фоне проводимого лечения наблюдается нормализация уровня Т в крови и коэффициента ЛГ/Т, что свидетельствует о повышении чувствительности гонад к гонадотропной стимуляции. В большинстве случаев это приводит к улучшению качества половой функции. Однако у части пациентов с ПХНН аутоиммунного генеза может выявляться повышенный уровень пролактина в сыворотке крови, что может привести к необходимости дополнительного назначения агонистов дофаминергических рецепторов гипоталамуса.

Частота нарушений половой функции у мужчин с эндогенным гиперкортицизмом колеблется в пределах 12–26 % (Storr H. L. [et al.], 2004). У всех больных наблюдается снижение либидо и эректильная дисфункция. Наиболее выраженные нарушения с явлениями демаскулинизации отмечены при длительном течении заболевания.

Истинная гинекомастия у мужчин с эндогенным гиперкортицизмом чаще развивается при синдроме Иценко–Кушинга с аденоматозной гиперплазией коры надпочечников, аденомой или карциномой.

Нарушения сперматогенеза в большинстве случаев отсутствуют, редко встречается азооспермия и бесплодие. При гистологическом исследовании яичек в редких случаях выявляют атрофические изменения. Объем спермы обычно не изменен, количество сперматозоидов в эякуляте нормальное или несколько сниженное. Морфологические изменения сперматозоидов не характерны для данного заболевания.

Выраженность нарушения функции гонадостата зависит от длительности и тяжести эндогенного гиперкортицизма. При этом почти у всех пациентов выявляется снижение продукции тестостерона яичками, что связывают с прямым действием избытка глюкокортикоидов на клетки Лейдига. Продукция тестостерона снижается также из-за подавления выработки гонадотропинов избытком глюкокортикоидов. При гормональном исследовании у больных с синдромом или болезнью Иценко–Кушинга выявляется снижение уровней ЛГ, ФСГ в сыворотке крови. Возможно, что именно снижение андрогенной функции тестикул играет ведущую роль в патогенезе снижения либидо у мужчин с эндогенным гиперкортицизмом.

У больных с болезнью Иценко–Кушинга часто выявляется повышенная концентрация пролактина в крови, что, по-видимому, связано с нарушениями

центральной регуляции синтеза гормонов при аденоме гипофиза, развивающейся из аденокортикотрофов. Так же хорошо известен подавляющий эффект экзогенных глюкокортикоидов на секрецию пролактина. В то же время считается, что пролактин при болезни Иценко—Кушинга биологически мало активен и соответственно гиперпролактинемия не играет важной роли в развитии нарушений репродуктивной системы.

Недостаточно изучен центральный и гипоталамический контроль секреции гонадотропинов при эндогенном гиперкортицизме. Имеется предположение, что в основе нарушений половой функции при данном заболевании лежат нарушения регуляторных механизмов центральной нервной системы, в частности промежуточного мозга.

Изменения со стороны половых желез у мужчин обычно обратимы. После устранения гиперкортицизма улучшается или полностью восстанавливается половая и генеративная функция у больных репродуктивного возраста. В некоторых случаях хороший эффект дает лечение препаратами тестостерона.

Обычно половая функция у больных с эндогенным гиперкортицизмом восстанавливается после устранения избыточной продукции глюкокортикоидов. Гормональные нарушения системы гипоталамус-гипофиз-гонады у большинства больных являются обратимыми. При длительном течении эндогенного гиперкортицизма у больных развивается атрофия тестикул и тогда половая функция после устранения избытка глюкокортикоидов не восстанавливается.

5.13. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Физиологическое действие пролактина у мужчин состоит в потенцировании действия ЛГ и ФСГ, направленном на поддержание стероидогенеза и сперматогенеза. Связываясь с специфическими рецепторами в клетках Лейдига, пролактин оказывает прямое стимулирующее воздействие на количество рецепторов к ЛГ в них, модулируя тем самым стероидогенез и влияя на гормональную регуляцию сперматогенеза. Только совместное действие ЛГ и пролактина обеспечивает достаточный стероидогенез в клетках Лейдига и поддерживает достаточное содержание тестостерона в плазме крови.

Связываясь на клеточных мембранах сперматозоидов, пролактин активно влияет на их подвижность, на углеводный обмен; способствует образованию цАМФ, окислению глюкозы и повышению активности мальтазы. В семенных пузырьках пролактин выполняет роль ионофора кальция, который запускает метаболические процессы и увеличивает подвижность сперматозоидов после эякуляции.

Пролактин подавляет конверсию тестостерона в дегидротестостерон за счет торможения активности 5-альфа-редуктазы.

При гиперпролактинемии ингибируется секреция гонадолиберина и уменьшаются частота и амплитуда пульсовой секреции ЛГ, снижается уровень тестостерона в сыворотке крови. В результате блокады 5-альфа-редуктазы происходит снижение конверсии тестостерона в дегидротестостерон, что приводит к развитию клинических признаков гипогонадизма.

Гипотестостеронемия у части мужчин с гиперпролактинемией приводит к развитию остеопороза, сопровождающегося подавлением костеобразования и снижением уровня остеокальцина в крови.

Клинические проявления со стороны репродуктивной системы у мужчин с гиперпролактинемией складываются из снижения либидо, эректильной дисфункции, регрессирования вторичных половых признаков. Реже развивается гинекомастия и галакторея. Почти всегда у мужчин развивается бесплодие вследствие олигозооспермии I–II степени, астенозооспермии II–III степени, тератозооспермии, снижается объем эякулята, повышается его вязкость. У 15 % мужчин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза клиническая симптоматика может отсутствовать и опухоль выявляется случайно. У мальчиков с гиперпролактинемией часто выявляется задержка полового развития.

Нормализация уровня пролактина приводит к восстановлению функции гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, повышению уровня тестостерона и улучшению половой функции, сперматогенеза. Дополнительное лечение тестостероном оправдано и эффективно только в том случае, когда после нормализации уровня пролактина секреция тестостерона остается недостаточной (De Rosa M. [et al.], 2004).

Гипопрولاктинемия развивается довольно редко. Она сочетается с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов и сопровождается снижением базального уровня пролактина. Относительная гипопрولاктинемия с нарушением ритма секреции пролактина может сопутствовать старению мужского организма, что сопровождается снижением амплитуды и частоты амплитудных пиков его секреции. Гипопрولاктинемия у мужчин сопровождается угнетением сперматогенеза и снижением базальной и стимулируемой ЛГ секреции тестостерона.

Литература

Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере. — М. : МИА, 2005.

Атлас морфологических форм сперматозоидов / Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, М. В. Корякин [и др.]. — М. : МИА, 2006.

Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М. : Практическая медицина, 2006.

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

Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н. П. Шабалова. — М. : МедПрессИнформ, 2003.

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит : современное состояние / под ред. В. И. Кулакова, Л. Н. Кузьмичева, Ю. Е. Мосесовой. — М. : МИА, 2007.

Лейкок Д. Ф., Вайс П. Г. Основы эндокринологии. — М. : МИА, 2002.

Сметник В. П. Руководство по климактерию / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М. : Медицинское информационное агентство, 2001. — 120 с.

Тер-Аванесов Г. В. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин. — НЦ АГиП РАМН, 2004.

Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В. Андрология. — СПб. : Медиа Пресс, 1999. — 160 с.

Чен П. Т. К., Гольдштейн М., Роузенвекс З. Секреты репродуктивной медицины. — М. : МедПрессИнформ, 2006.

Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complication of acromegaly : epidemiology, pathogenesis and management / Endocrine Reviews. — 2004. — 25 (1). — P. 102–152.

Глава 6. ОЖИРЕНИЕ

6.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является одной из актуальнейших проблем современной медицины. С клинической точки зрения ожирение по всем критериям должно называться болезнью. Этиология этой болезни состоит в нарушении баланса между поступлением энергии в организм и энергетическими затратами. Патогенез связан с нарушениями регуляции выработки лептина, нейропептидов в клетках центральной нервной системы, изменением нейрональных и эндокринных сигналов в ответ на прием пищи. Патанатомия ожирения заключается в гипертрофированных и гиперплазированных жировых клетках, а патофизиология — в нарушениях секреции физиологически активных соединений из этих увеличенных жировых клеток, таких как адипоцитокнины, пептиды-медиаторы воспаления, прокоагулянты, ангиотензиноген. Эти секреторные изменения и нарастание массы жировой ткани ответственны за появление различных метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, синдром апноэ во сне, некоторые онкологические заболевания. Совокупность этих факторов и указывает на то, что ожирение действительно является болезнью. Лечение направлено на изменение баланса между поступлением энергии в организм и энергетическими затратами.

Таким образом, ожирение — это хроническое рецидивирующее эпидемическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и приводящее к развитию сопутствующих заболеваний и осложнений, прогрессирующих с нарастанием избыточной массы тела. У мужчин процент жира в теле в норме должен составлять 15–20 %, а у женщин он выше, примерно 25–30 %, по другим данным (Благосклонная Я. В. [и др.], 2001) 8–12 % — у мужчин, 15–18 % — у женщин. При ожирении процент жира в организме у мужчин превышает 25 %, у женщин — 35 %.

Хотя разница в весе между отдельными людьми лишь частично связана с вариантами жировых отложений, вес тела довольно ограниченный, но удобный показатель ожирения. Индекс массы тела (ИМТ), известный также как *Quetelet index*, чаще используется для определения ожирения, так как больше коррелирует со степенью жировых отложений. Но этот показатель также не является истинным показателем анатомической массы жировой ткани в организме, так как он повышается и при избыточном количестве мышечной ткани и выраженности костной ткани в организме. Поэтому используются и другие дополнительные инструментальные и физические методы оценки наличия ожирения. По формуле Деренберга: процент жира в теле = $1,2 \times (\text{ИМТ} + 0,23) \times (\text{возраст [г]} - 10,8) \times (\text{пол [для мужчин} - 1, \text{ для}$

женщин—0] – 5,4). Формула имеет стандартную погрешность 4 % и отражает примерно 80 % вариаций жировых отложений. Международная группа по изучению ожирения (IOFT) для количественной оценки избыточной массы тела рекомендует пользоваться сочетанием двух показателей — ИМТ и величиной окружности талии (ОТ). Если считать ожирение хроническим рецидивирующим заболеванием, то следует относиться к нему так же, как и к другим хроническим болезням — проводить длительное (возможно, пожизненное) комплексное лечение: немедикаментозное, медикаментозное или хирургическое (по показаниям). Необходим мониторинг больных с частым контролем имеющихся факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, создание школ по обучению, осуществление социальной и психологической поддержки больных, стремящихся снизить избыточную массу тела. Целью лечения ожирения является снижение заболеваемости, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных.

Очень важный аспект в лечении ожирения — возможность для пациента обратиться к команде специалистов различных профилей (терапевтов, эндокринологов, диетологов, психологов, кардиологов, гинекологов), имеющих опыт работы с пациентами с избыточной массой тела, которые могут провести обучение больных ожирением по специально разработанным структурированным программам, подобрать индивидуальное лечение для данного пациента, помочь ему адаптироваться к изменению образа жизни и режима питания и провести коррекцию нарушенного пищевого поведения.

В связи с быстрым ростом количества больных ожирением во всех странах ожирение объявлено эпидемией XXI в. Так, в 70-х гг. прошлого столетия около 30 % взрослого населения экономически развитых стран имело вес, превышающий норму на 20 % и более. В настоящее время в возрасте после 40 лет ожирение в той или иной степени выраженности имеет место у 40—60 % населения. Причем распространенность ожирения увеличивается как в промышленно-развитых странах, так и в странах так называемого «третьего мира». Эксперты ВОЗ сообщают, что в мире насчитывается 300 млн людей, страдающих ожирением, и 750 млн людей с избыточной массой тела.

В 1999 г. среди взрослых американцев 61 % имели избыточную массу тела. Более чем у трети (35 %) отмечалась избыточная масса тела (ИМТ = 25—29,9 кг/м²), более четверти (26 %) страдали ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Показательно, что в период 1960—1962 гг. избыточная масса тела и ожирение были выявлены только у 43 % американцев (Бессенин Д. Г. [и др.], 2004).

По данным Национального центра по предотвращению хронических болезней и сохранению здоровья США (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion), 300 тыс. американцев ежегодно умирают из-за недугов, вызванных ожирением. Более половины жителей США имеют лишний вес, примерно 20 % из них страдают ожирением. В 1999 г. в США избыточный вес имели 14 % подростков и 13 % детей (в 1970 г. количество детей и подростков с ожирением было втрое меньше). Особенно опасно ожирение для молодых людей. Так, белые мужчины 20—30 лет с выраженным ожирением живут на 13 лет меньше, чем их сверстники с нормальным весом. Для женщин этот разрыв составляет 8 лет. Среди страдающих ожирением молодых афро-американцев продолжительность жизни сокращается на 20 лет у мужчин и 5 лет у женщин (даже при расчете с поправкой на статус курения). По данным национального обсле-

дования, продолжительность жизни максимальна при индексе массы тела 23–25 у белых и 23–30 у черных американцев. В 2000 г. в США на лечение людей с избыточным весом было потрачено 117 млрд долларов.

В России около 30 % лиц трудоспособного возраста, т. е. в среднем каждый третий, страдает ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) и 25 % имеют избыточную массу тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) (Бутрова С. А., 2000). В СССР в 1970-е годы только у 15–20 % населения избыток массы тела превышал 15 % от максимально допустимой нормы.

В других странах заболеваемость ожирением несколько ниже, чем в США, но тоже достаточно внушительная. По данным организации по экономическому сотрудничеству и развитию (Organization for Economic Cooperation and Development), в 2001 г. в Австралии проживало 20,8 % лиц с ожирением (десять лет назад их было 8,7 %). Ожирением страдают 21 % британцев (14 % в 1990 г.), 9,6 % французов (6,5 % в 1991 г.) и 2,9 % японцев (2,3 % в 1991 г.).

Большое количество людей имеют избыток массы тела, что весьма опасно, так как в этом случае при постепенном нарастании веса часть из них почти неизбежно переходит границу, разделяющую избыточную массу тела и ожирение.

В Великобритании у 37 % мужчин и 24 % женщин масса тела превышает нормальные значения. Лечение ожирения обходится Великобритании в 12 млрд фунтов стерлингов ежегодно, что составляет примерно 10 % всех расходов на здравоохранение. В Испании избыточную массу тела имеют более 50 % населения, в Италии, Франции и Германии — более 25 %. В Китае и Японии также отмечается увеличение численности лиц, страдающих ожирением, хотя, как отмечают многие исследователи, эти страны ранее характеризовались относительно низкой распространенностью данного заболевания. В Китае, по последним данным, избыточным весом страдают около 25 % взрослого населения, в Японии около 16 % населения имеют ИМТ более 25 кг/м^2 , в Иране 3,9 % мужчин и 8,7 % женщин страдают ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$).

Отмечается повышение темпов роста ожирения среди подростков. За 10–15 лет во многих странах распространенность ожирения среди детей увеличилась вдвое, а среди подростков — почти в 3 раза. Ожирение в этой возрастной группе является весьма значимым предвестником ожирения у взрослых (Гинзбург М. М., Крюков Н. Н., 2002). В Египте, Чили, Перу и Мексике от ожирения страдают более 25 % детей; в Замбии и Марокко — от 15 до 20 %. В Италии наблюдается настоящая эпидемия ожирения и избыточной массы тела у детей. Распространенность этого фактора сердечно-сосудистого риска достигает 36 %, по данным Международной рабочей группы по проблемам ожирения. Среди европейских стран на втором месте после Италии стоит Испания, где распространенность детского ожирения составляет 27 %.

Наблюдается увеличение темпов роста ожирения среди людей, которые за последние несколько десятилетий прошли в своем развитии путь от племенного образа жизни до современного высоко урбанизированного (Гинзбург М. М., Крюков Н. Н., 2002). Так, среди людей, проживающих на одном из островов Микронезии, избыточный вес и ожирение в 1987 г. имели 26,1 % мужчин и 37,9 % женщин. Исследование, проведенное спустя 5 лет, показало, что избыток веса имели уже 35,7 % мужчин и 47,7 % женщин. В отдельных странах рост числа больных с ожирением несколько замедлился. В качестве примера можно

привести Финляндию. Однако практически везде отмечается рост частоты заболевания несмотря на распространяющиеся в последние десятилетия программы обучения населения, ориентирующие людей на более рациональное питание и более активный образ жизни.

Рост числа пациентов, страдающих ожирением в странах Запада, происходит на фоне наблюдаемого снижения средней калорийности и средней жирности питания. Это явление, впервые обнаруженное в процессе эпидемиологических исследований, проводимых в США, получило название «американский парадокс» (Гинзбург М. М., Крюков Н. Н., 2002). Что касается зависимости частоты ожирения от пола, то практически повсеместно женщины болеют или чаще мужчин или, во всяком случае, не реже. Исключением из этого правила может служить упомянутая выше Финляндия, где особенно в последние годы заболеваемость у мужчин стала несколько выше, чем у женщин.

Известна взаимосвязь ожирения с возрастом. Реже ожирение наблюдается у детей и подростков, наиболее часто — у взрослых 45–55 лет. В пожилом и старческом возрасте, как правило, частота заболеваемости ожирением снижается. Данное явление, по мнению большинства ученых, является мнимым и связано отнюдь не с обратным развитием жировых накоплений, а либо с изменением состава тела (уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой), либо с более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний. Ожирением чаще страдают жители крупных городов, чем сельской местности. Полагают, что данная зависимость обусловлена условиями трудовой деятельности.

Эпидемиологические исследования отчетливо показывают семейный характер заболевания. Согласно ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение в настоящее время влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голодание и инфекционные заболевания.

Ожирение ранее никогда не относили к опасным для человека заболеваниям, более того, в психологии обывателя полнота, избыточная масса тела нередко связывались с представлением о здоровье. В конце XX в. были достигнуты большие успехи в развитии диагностических методик, которые позволили выявить зависимость степени тяжести многих заболеваний от сопутствующего ожирения или избыточной массы тела. С избыточным весом отчетливо связано многократное повышение риска и частоты развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и ишемической болезни сердца. Показано, что ожирение в 57 % случаев может быть причиной диабета 2-го типа, в 17 % случаев — артериальной гипертензии и ИБС, в 14 % случаев — желчнокаменной болезни, в 11 % случаев — рака молочной железы, матки и толстой кишки (Кушнер Р., 2004).

Ожирение также часто сопровождается дислипидемией, сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушением репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. По другим данным, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия у лиц с ожирением встречаются в 2,9 раза чаще, а гиперлипидемия — в 1,5 раза чаще, чем среди населения в целом. Риск развития этих заболеваний возрастает в значительной степени при увеличении индекса массы тела. Лечение ожирения позволяет снизить распространенность связанных с ожирением заболеваний.

6.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является полиэтиологическим заболеванием. Большая распространенность этого заболевания в наше время обусловлена многими факторами: значительным увеличением потребления высококалорийной пищи, заметным снижением физической активности, уменьшением общих энергозатрат организма, связанных с повышением уровня жизни (так называемое состояние хронической гипокинезии), автоматизацией производства, развитием транспорта, изменением уклада жизни населения, генетической предрасположенностью, нарушением функции эндокринной системы, воздействием некоторых лекарственных препаратов (Бутрова С. А., 2000).

По мнению многих авторов, обязательным фактором патогенеза ожирения является нарушение баланса между интенсивностью липогенеза и липолиза с относительным преобладанием процессов липогенеза. Элементарное пищевое поведение управляется ядрами вентромедиального и вентролатерального гипоталамуса путем прямых и обратных сигнальных взаимодействий между гипоталамусом и жировой тканью (ее гормонами) (Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., 2000). Центр голода расположен в вентролатеральном отделе гипоталамуса, при стимуляции его у животных возникают импульсы на потребление пищи. Центр насыщения располагается в вентромедиальном отделе гипоталамуса, при разрушении этих ядер животные испытывают постоянную гиперфагию, потребление пищи увеличивается и вес быстро нарастает (Татонь Я., 1993). Помимо ядер гипоталамуса в регуляции пищевого поведения участвуют и другие отделы центральной нервной системы.

Наиболее часто ожирение развивается вследствие переедания. При этом постепенно происходит адаптация центра насыщения к более высоким уровням глюкозы, инсулина, лептина. В результате снижается его чувствительность к стимулирующим влияниям и, как следствие, к недостаточному торможению центра голода к приему больших количеств пищи. Качественный состав пищи, точнее дисбаланс нутриентов, имеет важное значение в развитии ожирения. Ранее полагали, что в большей степени способствует развитию ожирения избыточное употребление углеводов, в несколько меньшей — жиров и менее всего — белков. Согласно современным представлениям, ожирение прогрессирует в том случае, если масса съеденного жира превосходит возможности организма по его окислению. Показано, что употребление высокоуглеводной низкожировой пищи не приводит к значительному накоплению жиров. Эти данные подтверждают те факты, что липогенез из углеводов в печени требует значительных энергозатрат и количество синтезированных жирных кислот из глюкозы остается низким. Отложение же триглицеридов в жировую ткань практически не требует затрат энергии. Рекомендуемая норма потребления жира, ориентированная на здорового человека, имеющего нормальный вес, составляет 30 % от суточной калорийности. Потребление продуктов, насыщенных жирами, значительно увеличилось, а количество жиров в пище в экономически развитых странах составляет 40—60 % от суточной калорийности. Таким образом, увеличение массы тела происходит в основном за счет аккумуляции жиров ввиду невозможности их тотального окисления. В развитии ожирения имеет значение ритм питания. Установлено, что больные, страдающие ожирением, 66 % суточной калорийности пищи принимают во второй половине дня. Кроме того, при равной калорийности пищи вес нарастает тогда, когда пища

принимается редко и в большом количестве по сравнению с тем, когда пища принимается часто и в небольшом количестве.

Установлено, что лица, страдающие ожирением, физически менее активны, чем лица с нормальным весом. В связи с этим развитие ожирения возможно у людей с пониженной физической активностью даже при нормальном употреблении пищи. В условиях гиподинамии снижается способность к окислению жира. Вероятно, этот фактор имеет существенное значение в развитии ожирения у бывших спортсменов, у больных с длительной иммобилизацией в связи с тяжелой болезнью. Отмечено значительное учащение случаев ожирения у женщин на фоне беременности и лактации.

Влияние наследственности на развитие ожирения доказывается многими исследованиями. В последнее время в связи с открытием многочисленных генов, которые могут отвечать за развитие ожирения, большая роль отводится генетической предрасположенности. Статистические данные свидетельствуют, что ожирение у детей худых родителей развивается в 14 % случаев и в 80 % случаев, если оба родителя имеют избыточную массу тела, причем ожирение может развиваться необязательно с детства, возможность его развития сохраняется на протяжении всей жизни. Согласно данным В. Г. Баранова (1985), при избытке массы тела у обоих родителей ожирение наблюдается в 80 % случаев у потомства, при ожирении у одного из родителей — у 40 %, при его отсутствии — только у 10 %. Наследственный фактор рассматривается как полигенный. Необходимо учитывать наследование особенностей центральных регуляторных систем, ферментативной регуляции метаболизма адипоцитов, а также наследование «культуральных», семейных, поведенческих особенностей человека в питании и др.

Чаще ожирение развивается в возрасте 40–50 лет, что напрямую связано со значительной возрастной перестройкой организма, сопровождающейся существенными гормональными сдвигами. Большую роль в формировании ожирения играет возрастное нарушение деятельности регуляторных центров гипоталамуса, выражающееся в повышении их активности и снижении чувствительности к стимулирующим или тормозным влияниям с периферии. Установлено, что каждая декада жизни после 30 лет сопровождается уменьшением окисления жира примерно на 10 г в сутки. Ожирение в возрасте 40–60 лет встречается в 3–4 раза чаще, чем в возрасте 15–20 лет.

За последние 10 лет с помощью современных методов получены важные данные, касающиеся закономерностей нервной регуляции массы тела; выявлены несколько генов, вызывающих ожирение у мышей; установлено значение нейропептидов в регуляции аппетита и поддержании определенной массы тела. Благодаря разработке методов клонирования отдельных генов стало возможным исследование функций отдельных нейропептидов.

В 1994 г. был открыт пептидный гормон белой жировой ткани — лептин с молекулярной массой 16 тыс. кД. Лептин является продуктом экспрессии *ob*-гена, представленного в основном в адипоцитах белой жировой ткани. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме.

Действие лептина связано с активацией специфического лептинового рецептора. Рецепторы располагаются в различных областях мозга, включая гипоталамус, мозжечок, кору, гиппокамп, сосудистые сплетения и эндотелий мозговых капилляров. Под действием лептина в клетках гипоталамуса усиливается транскрипция около 80 генов, при этом изменяется выработка нейротрансмиттеров и активизируются некоторые виды клеток.

Одним из механизмов действия лептина является регуляция пищевого поведения посредством ингибирования синтеза нейропептида Y (NPY) в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, являющегося наиболее мощным орексигенным нейротрансмиттером (Бессенен Д. Г., Кушнер Р., 2004).

Введение NPY в головной мозг грызунов активирует липогенез, при этом увеличивается активность липопротеинлипаз в жировой ткани, уменьшается расход энергии. Действие этого нейротрансмиттера реализуется через группу специфических рецепторов. Установлено 5 типов рецепторов NPY; наибольшее значение для регуляции массы тела имеют Y1 и Y5.

При спаривании мышей с NPY-дефицитом и об-мышей, было получено потомство, которое не достигало такого значительного веса, как об-мышь. Таким образом, можно сделать вывод, что ожирение у об-мышей зависит от нормальной экспрессии нейропептида Y.

Ингибирующее влияние лептина на продукцию нейропептида Y приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расхода энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях.

Лептин также влияет на продукцию других нейропептидов, участвующих в регуляции аппетита, таких, как α -меланоцитостимулирующий гормон (α -МЦСГ), и его конкурентный антагонист — агутисвязанный пептид (Ag RP); проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый пептид (CARP); меланиноконцентрирующий гормон. Так, α -МЦСГ, связываясь с рецепторами к проопиомеланокортину (ПОМК) в гипоталамусе, оказывает анорексигенное действие. Лептин может воздействовать на нейроны, ответственные за экспрессию гена ПОМК, и способствовать увеличению синтеза α -МЦСГ, поскольку ПОМК является предшественником α -МЦСГ и, таким образом, может способствовать снижению аппетита. В настоящее время известно 5 типов рецепторов меланокортина. В регуляции массы тела имеют значение рецепторы МК3 и МК4. В экспериментальных работах показано, что при отсутствии рецептора МК4 у трансгенных мышей развивается ожирение и инсулинорезистентность. Влияние α -МЦСГ было продемонстрировано также на мышцах с мутацией гена, обеспечивающего синтез ПОМК. Это приводило к переяданию и ожирению мышей.

Другой нейропептид — меланиноконцентрирующий гормон (МКГ) — является функциональным антагонистом α -МЦСГ. Данный гормон обнаружен в латеральной области гипоталамуса. Отсутствие его у мышей сопровождается анорексией и снижением массы.

Исследована роль серотонина в формировании пищевого поведения. Выявлено, что при повышении его уровня в гипоталамических структурах возникает чувство сытости, а потребность в еде, соответственно, снижается. Другой трансмисмиттер из группы моноаминов — допамин — играет важную роль в возникновении ощущения сытости. При повышении активности катехоламинов потребность в еде снижается.

Гипоталамический кокаин-амфетаминрегулируемый пептид (CARP) обладает анорексигенным эффектом. Данный нейропептид выделен из ЦНС крыс,

которые длительное время находились под воздействием кокаина. CARP экспрессируется клетками дугообразного гипоталамуса. Его секреция стимулируется лептином. При введении в периферическую кровь лептина экспрессия этого нейропептида увеличивается, при голодании — уменьшается.

Установлено, что уровень лептина в крови повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо.

Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но и нарушение энергетического обмена. При голодании отмечено значительное его снижение, при переедании — повышение. Молекулярные механизмы, регулирующие продукцию лептина, до конца не изучены.

Однако дефицит лептина вовсе не является основной причиной развития ожирения. Напротив, у лиц, страдающих ожирением, очень часто отмечается повышенный уровень лептина, т. е. в большинстве случаев ожирение обусловлено наличием резистентности к лептину. Инсулин и глюкокортикоиды стимулируют синтез лептина посредством воздействия на об-ген. Показано, что дефицит лептина, связанный с наличием мутации гена лептина, приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и щитовидной железы. Кроме того, уровень лептина в крови практически сразу же изменяется при любых колебаниях концентрации кортикотропина и кортизола у здоровых мужчин, лютеинизирующего гормона и эстрадиола у здоровых женщин.

В последнее время изучается роль фактора некроза опухолей (ФНО- α) в развитии ожирения. Помимо лептина и простагландинов жировая ткань является местом образования фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), который ингибирует действие инсулина. При ожирении имеет место повышенная экспрессия его гена как в жировой ткани, так и в мышцах (Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., 2000). Фактор некроза опухолей- α стимулирует повышение концентрации лептина. Действие ФНО- α опосредовано интерлейкином-1. Введение ФНО- α вызывает уменьшение потребления пищи, задержку опорожнения желудка, модулирует уровни глюкагона, инсулина, глюкокортикоидов, стимулирует термогенез.

Жировые клетки вырабатывают также белковые гормоны адипонектин и резистин. Предполагают, что адипонектин может задерживать развитие атеросклероза (стимулирует окисление жирных кислот, снижает уровень триглицеридов в плазме) и фиброза печени, и, вероятно, играет роль в подавлении воспалительных реакций в организме, улучшает углеводный обмен и повышает чувствительность к инсулину. При ожирении, сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца его уровень в крови снижен. Резистин секретируется как адипоцитами, так и преадипоцитами и, возможно, участвует в регуляции углеводного обмена как антагонист инсулина. Убедительных данных о связи уровня резистина с ожирением и инсулинорезистентностью нет, хотя установлено, что при повышении резистина в крови инсулинорезистентность возрастает. Резистин снижает инсулинстимулированное поглощение глюкозы и может нарушать дифференцирование адипоцитов. Повышение экспрессии гена резистина более выражено в жировых клетках абдоминальной области, что позволяет предположить о возможности влияния этого гормона на зависимость сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний от центрального ожирения. Жировая ткань с помощью лептина, резистина, адипонектина информирует мозг о запасах энергии в организме.

Очень важное значение в регуляции аппетита и энергетического обмена в организме имеют сигналы, поступающие из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В отличие от лептина, NPY, Ag RP и др., осуществляющих длительную регуляцию, эндокринные клетки ЖКТ участвуют в короткой регуляции — от одного приема пищи до другого. После приема пищи они вырабатывают холецистокинин (ХЦК), пептиды YY (PYY), оксинтомодулин (ОХМ), глюкагоноподобный пептид 1-го типа (GLP-1), снижающие аппетит и повышающие насыщение, а перед приемом пищи или натошак — орексины А и В (ОХ-А и ОХ-В), грелин, являющиеся орексигенными, или повышающими аппетит, факторами.

В последнее время внимание ученых привлек гастроинтестинальный белок грелин (*ghrelin*), идентифицированный в 1999 г. При повышении его уровня в крови усиливается чувство голода. Грелин продуцируется клетками желудка и экспрессируется во многих тканях организма, обладая как эндокринным, так и паракринным эффектами. Продукция грелина отмечена в гипофизе, щитовидной железе, легких, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике. Клетки, секретирующие грелин, идентифицированы в плаценте, гонадах. Грелин содержит 28 аминокислотных остатков. Его действие опосредуется через рецепторы 1-го типа секреторагома гормона роста (GHS-R1). Грелин активирует эти рецепторы, стимулирует аркуатные ядра гипоталамуса, способствует повышению секреции NPY и Ag RP, тем самым влияя на пищевое поведение. Не исключается его действие на секрецию гормона роста и инсулина через рецепторы МКГ.

Кроме повышения секреции гормона роста грелин может стимулировать лактотропную и кортикотропную функцию; участвовать в клеточной пролиферации, циркуляции, пищеварении; влиять на систему гипофиз-гонады, сокращения желудка и выработку соляной кислоты, панкреатическую функцию, обмен глюкозы, сон и поведение. Исследования на добровольцах показали, что после приема грелина резко повышался аппетит, и прием пищи возрастал на 30 %. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании (Alvarez-Castro P. [et al.], 2004) показано, что при внутривенном введении как низких, так и высоких доз грелина значительно стимулировалась секреция гормона роста и отмечалось нерезко выраженное дозозависимое усиление чувства голода. Поэтому весьма вероятно возможность его использования при нарушениях секреции гормона роста. Интересно также, что у лиц, перенесших операцию на желудке и тонком кишечнике, уровень грелина в крови резко снижался и аппетит уменьшался. Пациентам легче было соблюдать диету и более эффективно снижать вес.

Действие грелина в организме еще недостаточно изучено. Вероятно, компульсивное пищевое поведение может быть связано с нарушениями его выработки. Можно предполагать, что синтез его антагонистов поможет в создании нового эффективного препарата для лечения ожирения и потребует проведения новых длительных многоцентровых исследований. Нельзя исключить, что препараты грелина или его агонистов могут быть эффективны при нервной анорексии и других факторах, вызывающих отсутствие аппетита. Баланс между анорексигенными (ХЦК, PYY, ОХМ) и орексигенными (грелин, ОХ) гормонами, вырабатываемыми в ЖКТ, необходим для нормальной регуляции пищевого поведения, а любое нарушение этого баланса может вызвать как прибавку веса и ожирение, так и похудание, вплоть до развития кахексии. Основные биохимически активные вещества представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Пептиды, моноамины и метаболиты, влияющие на прием пищи

Стимулирующие	Угнетающие
Нейропептид Y	Лептин
Динорфин	Адипонектин
β -касоморфин	Соматостатин
β -эндорфин	Апопротеин A IV
Галанин	Бомбезин
Меланиноконцентрирующий гормон (МКГ)	Кальцитонин
Орексины A и B (OX)	Холецистокинин
Грелин	Кортиколиберин
Соматолиберин (низкие дозы)	Энтеростатин
Соматостатин (низкие дозы)	Глюкагон и GLP-1
Агути-связанный пептид (Ag RP)	Нейротензин
Колхицин	Проопиомеланокортин (ПОМС)
Прокаин	α -Меланоцитостимулирующий гормон (α -МЦСГ)
Флоризин	Окситоцин
Мегестрол	Тиролиберин
Медроксипрогестерон	Урокортин
	Вазопрессин
	Пептид YY
	Оксинтомодулин (ОХМ)
	5-Гидрокситриптофан
	Кокаин-амфетаминрегулируемый пептид (CARP)
	Норадреналин
	Допамин
	Серотонин

Все эти нейропептиды и гормоны участвуют в углеводном, жировом обмене, репродуктивной функции; влияют на иммунную, сердечно-сосудистую систему; принимают участие в энергетическом гомеостазе; оказывают прямое действие на мозг, печень, скелетные мышцы.

В формировании так называемого адаптивного термогенеза, направленного на превращение в тепло лишних калорий, подчеркивается участие коричневой жировой ткани, β_3 -адренорецепторов и тиреоидных гормонов, в частности T_3 и реверсивного T_3 . Вероятно, в генезе ожирения имеет место мутация генов, кодирующих образование β_2 - и β_3 -адренорецепторов (Дедов И. И. [и др.], 2000). Некоторые гены, вовлеченные в регуляцию расхода энергии и потребление пищи, могут играть роль в предрасположении к тучности. Мутации определенных генов могут вызывать изменения в адренергических рецепторах, белках несцепления, рецепторе пролиферации пероксисом, рецепторах лептина. Вероятно, ключевые гены расположены на хромосомах 2p, 3q, 5p, 6p, 7q, 10p, 11q, 17p и 20q. Выделяют четыре уровня генетического предрасположения к ожирению: генетическое ожирение, выраженное генетическое предрасположение, небольшое генетическое предрасположение и генетическая резистентность. Проводятся многочисленные исследования по изучению генетики развития ожирения.

6.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является полиэтиологическим заболеванием, поэтому существуют различные классификации ожирения, основанные на характере распределения жира, морфологических особенностях жировой ткани и др.

Классификация ожирения в зависимости от этиологии В. Г. Баранова (1977) включает:

- 1) спонтанное (эссенциальное), или первичное ожирение, первичные факторы его возникновения еще полностью не изучены;
- 2) вторичное (симптоматическое) ожирение — как следствие различных первичных патологических процессов, таких как синдром Иценко—Кушинга, гипотиреоз, органический гиперинсулинизм, адипозогенитальная дистрофия, заболевания ЦНС, опухоли и травмы, воспалительные повреждения определенных отделов гипоталамуса. В таких случаях в диагнозе указывается сначала основное заболевание, а затем наличие ожирения.

По мнению В. Г. Баранова [и др.], термины «алиментарно-конституциональное» или «экзогенно-конституциональное» ожирение для обозначения первичного ожирения являются неправильными. Любое ожирение является результатом переизбытка (преобладанием прихода энергии над расходом) и поэтому является алиментарным. Термин «конституциональное ожирение» тоже не совсем правильный, так как ожирение нельзя рассматривать как конституциональный процесс. Нет также данных для признания каких-либо особенностей действия факторов патогенеза ожирения у лиц с различными конституциональными типами. Вероятно, не очень удачен и термин «гипоталамическое ожирение», так как при любом ожирении, независимо от его этиологии, имеются те или иные нарушения функции гипоталамуса.

В 2004 г. Г. А. Мельниченко и Т. И. Романцевой предложена новая этиопатогенетическая классификация ожирения, удобная для практической работы:

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
 - 1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип).
 - 1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:
 - 2.1. С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением).
 - 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского—Пехранц—Фрелиха):
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур.
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания.
 - 2.2.3. На фоне психических заболеваний.
 - 2.3. Эндокринное:
 - 2.3.1. Гипотиреоидное.
 - 2.3.2. Гипоовариальное.
 - 2.3.3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
 - 2.3.4. Заболевания надпочечников.
 - 2.4. Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов).

Для ожирения характерно содержание жировой ткани в организме, превышающее 10–15 % от массы тела у мужчин и 20–25 % у женщин. Предложено несколько способов определения избыточного накопления жировой ткани в организме.

Длительное время для расчета идеальной массы тела использовалась формула Брока, согласно которой идеальная масса тела (кг) равна росту (см) минус 100. Брукш модифицировал эту формулу: рост ниже 155 см – 95; рост 155–165 см – 100; рост 165–175 см – 105; рост выше 175 см – 110. В зависимости от конституционального типа телосложения к полученной величине можно прибавить или отнять 10 %.

В 1995 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала классифицировать ожирение по индексу массы тела (ИМТ).

При оценке ожирения, определения его степени вычисляют индекс массы тела (ИМТ), который часто рассматривают наряду с АД, ЧСС, частотой дыхания и температурой тела как один из пяти основных показателей жизнедеятельности.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела человека (или вес) (В), выраженная в килограммах, деленная на величину роста (Р), выраженную в метрах и возведенную в квадрат: $ИМТ = В/Р^2$ (кг/м²). Показатель ИМТ в норме колеблется от 18,5 до 24,5 кг/м².

Показатели ИМТ необходимо применять с определенными ограничениями. Так, ИМТ не является достоверным для молодых пациентов с развитой мышечной системой, для пожилых людей с отеками, детей с незаконченным периодом роста, беременных женщин. При снижении массы безжировых тканей, особенно у пожилых людей, ИМТ может оказаться низким даже при ожирении.

В то же время, учитывая возрастание риска осложнений и сопутствующих заболеваний при повышении ИМТ более 27,5 кг/м² (Петров Д. П., Назаренко Л. И., 1999; Потемкин В. В., 1999), немного изменили классификацию так, что избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ 25–27,4 кг/м². Ожирение I степени – при ИМТ = 27,5–29,9 кг/м²; ожирение II степени – при ИМТ = 30–34,9 кг/м²; ожирение III степени – при ИМТ = 35–39,9 кг/м²; ожирение IV степени – при ИМТ > 40,0 кг/м².

Примерно 50 % от общего количества жира находится в подкожной клетчатке, остальной жир распределяется в сальнике, около почек, печени и других местах. Риск развития заболевания зависит от особенностей распределения жировой клетчатки больше, чем от степени ожирения. В последнее время большое клиническое значение придают андроидному (абдоминальному, или висцеральному, или туловищному, или верхнему) ожирению. При этом типе ожирения у мужчин и женщин значительно чаще имеется риск возникновения осложнений в виде ИБС, артериальной гипертензии и т. д., чем при гиноидном, или глютеофеморальном, или нижнем, или периферическом типе ожирения. Для определения типа ожирения используется вычисление соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Абдоминальный тип ожирения, расцениваемый как независимый фактор риска, диагностируется у женщин при коэффициенте соотношения туловище/бедро (Т/Б) больше 0,80–0,82, у мужчин – больше 0,9–1,0 (табл. 6.2).

Таблица 6.2

**Критерии андроидного и гиноидного ожирения
по соотношению окружность талии и бедер**

Параметр	Тип ожирения	
	Туловищное	Периферическое
Соотношение окружности талии к окружности бедер	Женщины ОТ/ОБ > 0,85 Мужчины ОТ/ОБ > 1,0	Женщины ОТ/ОБ < 0,84 Мужчины ОТ/ОБ < 1,0

Показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения является величина окружности талии, что в настоящее время используется чаще, чем соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Риск развития метаболических осложнений повышен при окружности талии (ОТ) у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см и высокий риск при ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см.

Конституции жировой ткани (гиперпластический и гипертрофический типы) в настоящее время придают меньшее значение, так как выраженное ожирение сопровождается не только гипертрофией адипоцитов, но и увеличением их количества. В диагностике ожирения используют и другие способы. Например, определение толщины кожной складки путем непосредственного измерения жирового слоя с помощью калипера в различных участках тела. Чаще измерения проводят над трехглавой мышцей плеча, под углом лопатки, над гребнем подвздошной кости.

В последнее время широкое применение получила компьютерная и магнитно-резонансная томография, стало возможно визуализировать подкожные и висцеральные отложения жира. Эти методы позволяют определить общую площадь интраабдоминального отложения жира в квадратных сантиметрах.

К одним из наиболее точных методов определения жира в теле человека относят гидростатическое (подводное) взвешивание (Бессенен Д., Кушнер Р., 2004). При измерении веса тела на суше и в воде определяют объем тела и, исходя из него, рассчитывают среднюю плотность тела. Относительная плотность жира человека равна 0,92, а тканей, не содержащих жира, — 1,1. Сначала пациента взвешивают на обычных весах, далее измеряют его вес под водой. Разность веса тела на воздухе и в воде определяется как произведение объема тела на плотность воды и, зная остаточный объем легких, рассчитывают среднюю плотность тела:

$$V (\text{тела}) = (P (\text{на возд}) - P (\text{в воде})) / \rho (\text{воды});$$

$$P (\text{тела}) = P (\text{на возд}) - (V (\text{тела}) - \text{ООЛ}).$$

Кроме вышеперечисленных методов в клинической практике используют такие методы определения избыточного накопления жира, как рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), измерение биоэлектрического импеданса, метод вытеснения воздуха, коротковолновая инфракрасная фотометрия.

Рентгеновская абсорбциометрия позволяет с помощью специального сканирующего устройства оценить характер распределения жировой ткани в организме. При использовании метода измерения биоэлектрического импеданса учитывается, что различные ткани организма в разной степени проводят слабый электрический ток. С помощью специального аппарата измеряется импеданс тканей при

прохождении слабого электрического тока через тело, затем вычисляется абсолютная масса жира, процентное содержание жировой ткани в организме и т. д.

При использовании метода вытеснения воздуха определяют объем тела по изменению давления в изолированной камере с помощью плетизмографа. Изменяют объем воздуха, вытесненного из камеры, с учетом этого, вычисляют среднюю плотность тела и содержание жира в организме.

6.4. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Изменение секреции инсулина — одно из ведущих звеньев патогенеза ожирения. Ожирение может вызывать инсулинорезистентность (ИР), которая, в свою очередь, приводит к увеличению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, в результате развивается приобретенная гиперинсулинемия.

Первое описание синдрома инсулинорезистентности, предложенное К. Холленбеком и Дж. Ривеном (1987), не включало ожирение, но в дальнейшем многими исследователями было подтверждено наличие абдоминального ожирения при метаболическом синдроме. В 1988 г. Дж. Ривен впервые предложил термин «синдром X», или «метаболический синдром». В этот синдром входят ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, ИБС, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину. При этом для больных метаболическим синдромом более характерно висцеральное ожирение (иначе его называют центральное ожирение, андроидное ожирение, туловищное ожирение, верхний тип ожирения).

Еще в 1940-х гг. было доказано, что развитие осложнений, связанных с ожирением, зависит от характера распределения жира в организме. Тогда же были описаны андроидный и гиноидный типы ожирения. Было выяснено, что для больных с абдоминальным ожирением характерна резистентность к инсулину и гипертриглицеридемия. Центральное (висцеральное) тип ожирения является независимым фактором риска сопутствующих заболеваний — сахарного диабета 2-го типа, ИБС, гипертонической болезни. Ожирение часто сопровождается дислипидемией и тенденцией к увеличению риска атеросклероза. Вследствие нарушения утилизации глюкозы, инсулинорезистентность повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа. При одинаковом ИМТ больные с висцеральным (центральным) типом ожирения при проведении перорального глюкозотолерантного теста характеризуются более высокими уровнями инсулина и глюкозы по сравнению с больными с менее выраженным висцеральным ожирением.

Наследственная форма инсулинорезистентности встречается примерно у 25 % больных ожирением, остальные больные имеют приобретенные дефекты той или иной степени выраженности, обусловленные ожирением. Распространенность метаболического синдрома составляет около 25–35 % от всего населения, а у лиц старше 60 лет — 42–43,5 %. В генезе его развития особое значение имеют пониженная физическая активность, высококалорийное питание, недостаток биологически активных веществ в пище.

Распространенность диабета возрастает с увеличением частоты развития абдоминального ожирения. В норме 30–40 % инсулина, секретлируемого β -клетками, подвергается деградации во время первого прохождения через печень, но у больных с центральным ожирением в периферический кровоток

попадает гораздо большее количество инсулина из-за снижения клиренса инсулина в печени.

Висцеральная жировая ткань недостаточно чувствительна к антилиполитическому эффекту инсулина. Это приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот из висцеральных депо, что, в свою очередь, увеличивает глюконеогенез в печени. Кроме того, отмечается нарушение утилизации глюкозы организмом в целом.

Критерии метаболического синдрома, по данным Национального института здоровья США (2001), следующие:

- величина окружности талии (ОТ), как маркер абдоминально-висцерального ожирения — более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин;
- уровень ТГ более 1,69 ммоль/л как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛПНП;
- уровень ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,04 ммоль/л для мужчин;
- систолическое АД более 135 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л.

6.5. КЛИНИКА ОЖИРЕНИЯ

Больные с избыточной массой тела или с ожирением I степени часто не предъявляют никаких жалоб. Иногда их беспокоит избыточное отложение жира из косметических соображений. При ожирении II—III степени спектр жалоб различен. Чаще больные жалуются на одышку сначала во время физических нагрузок, а затем при подъеме по лестнице и ходьбе. Их также беспокоят головные боли, боли в области сердца, боли в суставах нижних конечностей, хронические запоры. Часто больные жалуются на нарушения менструального цикла, бесплодие у женщин, понижение потенции у мужчин.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка. У больных с ожирением наблюдаются разнообразные изменения кожи. У лиц с легкой степенью ожирения кожа не имеет каких-либо специфических изменений. В более тяжелых случаях может возникнуть значительная потливость в области кожных складок. Повышенная потливость (гипергидроз) у лиц с ожирением связана со сниженной теплоотдачей кожи из-за обильного развития подкожно-жирового слоя, нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса. В местах повышенного потоотделения легко возникает мацерация кожи; могут развиваться вторичные воспалительные процессы в виде опрелостей, дерматитов, экзем, пиодермитов, фурункулов, микотической инфекции. У больных с ожирением встречается себорея волосистых покровов, развивающаяся вследствие повышения функции сальных желез.

Тургор кожи различен и определяется возрастом. Возникают полосы, похожие на *striae gravidarum*, так называемые *striae distendae*, чаще выявляющиеся в области молочных желез, нижних отделах живота, бедрах, ягодицах. Стрии формируются в результате внутренних разрывов или растяжений подкожно-жирового слоя вследствие эластичности кожи.

У части женщин выявляется гирсутизм. Нередко у лиц с ожирением можно наблюдать на коже мелкие венозные расширения — телеангиоэктазии, разви-

вающиеся вследствие застойного кровообращения в сосудистой сети кожи и подкожной клетчатке. Наблюдаются также скрытые или явные отеки в области нижних конечностей, иногда пастозность кожи лица, вызванная лимфостазом.

Костно-суставная система. У лиц с ожирением часто наблюдаются патологические изменения опорно-двигательного аппарата. В большей степени в процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей — тазобедренный, коленный, позвоночник и т. д. Имеется повышенная склонность к артрозам в связи с более высокой нагрузкой на суставы и связочный аппарат. Нередко развиваются моно- и полиартриты.

При значительном ожирении проявляются выраженные нарушения строения позвоночника и изменения скелета. Позвоночник становится малоподвижным, теряет гибкость, формируются грыжи межпозвонковых дисков. Из-за большого живота, который оттягивает поясничную часть позвоночника, развивается поясничный лордоз, что способствует подъему ребер и формированию бочкообразной грудной клетки. Дальше развивается уплощение диафрагмы и вторичная эмфизема.

У некоторых больных диагностируют выраженный остеопороз чаще, чем у людей с нормальной массой тела, встречаются переломы костей. Помимо этого встречаются нарушения связочного аппарата, проявляющиеся растяжением связок.

Сердечно-сосудистая система. При ожирении наиболее часто встречаются симптомы, обусловленные патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Среди основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний важная роль отводится избыточной массе тела. Во многих исследованиях продемонстрирована прямая связь между наличием избыточной массы тела и развитием ишемической болезни сердца. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных ожирением довольно рано наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся с одной стороны дистрофическими изменениями мышцы сердца, а с другой — явлениями атеросклероза и коронарного склероза. Специальные исследования сердечно-сосудистой системы у тучных больных указывают на непосредственное влияние избыточного веса на сердечно-сосудистую систему. Это связано с активным метаболизмом жировой ткани: процессы липолиза и липогенеза сопровождаются поглощением 2 см^3 кислорода в минуту на 100 г ткани, что немногим ниже энергетических затрат в паренхиматозных органах. Деятельность сердца при выраженных жировых отложениях затруднена. Ввиду избыточного накопления жира в брюшной полости, высокого стояния диафрагмы затрудняется ее движение, что уменьшает дыхательные экскурсии всей грудной клетки. При высоких степенях ожирения сердце окружается «жировым панцирем», жир нередко проникает непосредственно в миокард. Внесердечный жир и жир, скопившийся в пределах миокарда, могут составлять 50–60 % общей массы сердца. Патологические изменения сердечной мышцы и сосудов развиваются вследствие жировой инфильтрации сосудистой стенки и межмышечной интерстициальной ткани сердца. По мнению академика Е. И. Чазова, в развитии гипертрофии сердечной мышцы и нарастании сердечной недостаточности при ожирении определенную роль играют жировая инфильтрация миокарда, гипертрофия мышечных волокон и интерстициальный фиброз сердечной мышцы.

У лиц с ожирением сердце располагается поперечно, поскольку имеет место высокое стояние диафрагмы, размеры сердца больше обычных. Таким образом,

сердце смещается влево к средней оси и несколько кзади, что препятствует его нормальной деятельности.

На ЭКГ выявляются отклонения электрической оси сердца влево и нерезкое нарушение проводимости. Нередко отмечается изменение зубцов Т в различных отведениях: чаще снижение и сглаженность в I—II стандартных и в левых грудных отведениях. Более серьезные изменения на ЭКГ (блокада ножек пучка Гиса, экстрасистолы, мерцательная аритмия, инверсия зубцов Т) встречались при сочетании ожирения с гипертонической болезнью и ИБС.

Рентгенологические исследования грудной клетки у тучных людей показывают характерные изменения. Довольно часто выявляется расширение и укорочение грудной клетки, расширение межреберных промежутков с недостаточной подвижностью при дыхании, высокое стояние диафрагмы. Аорта у большинства больных диффузно расширена, развернута и удлинена. По данным большинства авторов, имеется достоверная зависимость между ожирением, повышением артериального давления и ИБС.

Установлено, что увеличение веса на каждые 10 кг сопровождается повышением систолического артериального давления на 3 мм и диастолического на 2 мм. Уменьшение же массы тела более, чем на 10 кг, уменьшает риск развития высокого артериального давления на 26 %. Механизм частого повышения артериального давления у больных ожирением пока до конца не выяснен. По мнению многих авторов, причины повышения артериального давления те же, что и у людей с нормальным весом, заключающиеся в глубоких нервно-гуморальных и обменных сдвигах организма. Однако следует помнить, что ожирение является существенным фактором, способствующим развитию гипертонической болезни.

Ранние атеросклеротические изменения сосудов встречаются часто. В развитии ожирения и атеросклероза имеются общие этиологические факторы. Ожирение само по себе способствует развитию атеросклероза. Ряд авторов полагают, что имеется генетическое предрасположение одновременно к ожирению и быстрому развитию атеросклероза.

Гиперлипидемия и часто возникающая у больных ожирением артериальная гипертония способствуют раннему развитию общего и коронарного атеросклероза; возникновению стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Следует отметить еще одно патогенетическое звено сердечной недостаточности — это увеличение минутного объема для обеспечения кислородом хорошо васкуляризованной жировой ткани, что происходит как за счет увеличения ударного объема, так и за счет учащения сокращения сердца.

Дыхательная система. Исследования системы дыхания у тучных людей показывают, что при ожирении происходит ухудшение показателей функции внешнего дыхания. В 1955 г. был описан гиповентиляционный синдром Пиквика, характеризующийся высокой степенью ожирения, сонливостью, периодическим дыханием, постоянным чувством утомления, цианозом, полицитемией.

Главной причиной гиповентиляционного синдрома служит постепенное ограничение респираторных движений. В силу чрезмерного отложения жира в передней брюшной стенке повышается внутрибрюшное давление, формируется высокое стояние диафрагмы, ограничение ее подвижности, дыхание становится поверхностным. Таким образом, снижается жизненная, дыхательная и запасная емкость легких. Это вызывает альвеолярную гиповентиляцию, гипоксию и повышение напряжения углекислого газа в альвеолах. Нарушения напряжения га-

зов в артериальной крови объясняют наличие таких клинических признаков, как цианоз, сонливость и др.

Затруднение дыхания может быть вызвано также сдавлением вен заднего средостения, приводящим к венозному застою в плевре, что, в свою очередь, способствует повышению внутривенозного давления. При этом воздухоносные пути легких суживаются, появляются ателектазы.

Гипоксемия рефлекторно вызывает увеличение сердечной деятельности через рецепторы аортально-каротидной зоны, в результате чего увеличивается минутный объем, способствующий достаточному снабжению тканей кислородом, но вместе с тем повышается давление в системе легочной артерии. Таким образом, развивается легочная гипертензия с повышением нагрузки на правые отделы сердца.

Нарушение функции органов дыхания, ограничение объема дыхательных движений, повышенная потливость способствуют развитию различных воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. При ожирении часто встречаются бронхиты, трахеиты, ларингиты, эмфиземы легких, очаговые пневмонии, пневмосклероз. Иногда пневмосклероз сопровождается бронхоэктазами.

Из показателей функции внешнего дыхания наиболее часто и значительно уменьшается резервный объем выдоха и максимальная вентиляция легких (РОВыд и МВЛ). Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у большинства больных ожирением имеет тенденцию к уменьшению. Важным клиническим проявлением ожирения является синдром ночного апноэ. Во время сна у тучных людей происходит кратковременная остановка дыхания, которая может повторяться несколько раз. Вследствие гипоксии мозга сон у тучных людей носит прерывистый характер, что в свою очередь, обуславливает повышенную сонливость в дневное время. Ночное апноэ может грозить тяжелыми последствиями. Вследствие гипоксии головного мозга может развиться нарушение мозгового кровообращения, кроме того, падение уровня кислорода в крови может быть причиной внезапной коронарной смерти.

Желудочно-кишечный тракт. Установлено, что частота хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта зависит от выраженности ожирения. При ожирении желудочно-кишечный тракт функционирует в условиях значительно повышенного внутрибрюшного давления ввиду чрезмерного отложения жировой ткани в брюшной полости и подкожной жировой клетчатке живота. Деятельность сосудистой системы органов брюшной полости претерпевает значительные изменения при прогрессировании ожирения. Кровеносная система должна обеспечить кровоснабжение удлиненной капиллярной сети жировой ткани, в венозной системе замедляется ток крови, возникает венозный застой.

Больные ожирением предрасположены к хроническому и острому панкреатиту с ферментативной недостаточностью, хроническому холециститу, желчно-каменной болезни, колитам, жировой дистрофии. При рентгенологическом исследовании часто диагностируют дилатацию и опущение желудка. Большая кривизна нередко опускается ниже *crista iliaca*. Данные изменения можно объяснить с одной стороны как общим энтероптозом, связанным с большим отложением жира в брюшной стенке, так и постоянным растяжением желудка вследствие переедания.

При изучении секреторной функции желудка у части тучных больных выявляют количественное повышение желудочной секреции и повышенную кислот-

ность, у других, напротив, — снижение. Хронический гастрит при ожирении носит вторичный характер, вызванный эндогенными факторами: наличием хронического холецистита, хронического колита, глистной инвазии. Нередко у больных ожирением выявляют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Отмечена прямая зависимость между увеличением массы тела и частотой симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Появление симптомов данной патологии объясняют повышенным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера, а также увеличением внутрибрюшного давления (Беляков Н. А., Мазуров В. И., 2003).

У тучных людей нарушение функций кишечника может проявляться в изменении моторики и повышенном кровенаполнении сосудистой сети кишечника, большей частью венозной. У больных выявляется чередование спастических и атонических явлений, что обусловлено ослаблением мышц кишечной стенки из-за инфильтрации мышечных волокон жиром. Возникают запоры и метеоризм. Венозные застои способствуют возникновению геморроидальных узлов. Болезненные и кровоточащие геморроидальные узлы могут быть причиной развития рефлекторных запоров.

Патология гепатобилиарной системы у больных ожирением бывает различной. Метаболические сдвиги в холестериновом, жировом, белковом и углеводном обмене, а также нарушения желчевыделения способствуют формированию патологии печени и желчного пузыря. Появляется склонность к повышенному отложению жира в печени, развивается жировая инфильтрация печени, имеющая хроническое медленное течение. Жировая дистрофия печени возникает вследствие недостаточного окисления высших жирных кислот при высокой активности мобилизации жира из депо. При этом имеет место стойкое снижение содержания гликогена в печени и нарушение его образования.

В патогенезе жировой инфильтрации печени немаловажное значение имеет нарушение образования фосфолипидов. В молекуле фосфолипидов катализируется окисление жирных кислот. В связи с этим недостаточное образование фосфолипидов способствует нарушению выхода жира из печени и его окислению. Ограниченная жировая инфильтрация печени может стимулировать рост объемных образований в ней (Беляков Н. А., Мазуров В. И., 2003). При длительном хроническом течении жировая дистрофия может заканчиваться атрофическим циррозом печени.

В развитии желчнокаменной болезни ведущее место отводят расстройствам холестеринового обмена. Факторами, ведущими к застою желчи, называют дискинезию желчных путей и нарушение оттока желчи. А чрезмерные жировые отложения в брюшной полости, высокое стояние и ограничение подвижности диафрагмы затрудняют отток желчи. При исследовании желчи у больных желчнокаменной болезнью обнаруживают повышенное содержание холестерина, щавелевокислого кальция и т. п. Желчный пузырь располагается высоко, двигательная и концентрационная функция его нарушены.

Мочевыделительная система. У тучных людей часто появляются признаки задержки воды в организме. Полагают, что этому способствует гиперсекреция антидиуретического гормона и альдостерона, которая вызывает задержку жидкости.

Исследования функционального состояния почек выявили почти у половины больных признаки понижения концентрационной функции почек, у многих больных была отмечена никтурия, протеинурия, а также у части больных наблюдалась микрогематурия, сопровождавшаяся иногда лейкоцитурией и цилин-

друрией, но надо полагать, частота выявления этих изменений не выше, чем у лиц без ожирения.

Эндокринная система. При ожирении наблюдаются определенные сдвиги в функционировании желез внутренней секреции. Туловищное ожирение, для которого характерны инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, является одним из ведущих факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа. Согласно исследованиям, у 85–90 % больных СД2 развивается на фоне ожирения. У больных с массивным ожирением и СД2 выявляется нормальный или зачастую повышенный уровень инсулина в крови, т. е. имеет место резистентность к действию инсулина.

До проявления СД2 у тучных людей могут выявляться признаки нарушения углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак, а при проведении глюкозотолерантного теста уровень гликемии может достигать 11 ммоль/л.

Необходимо подчеркнуть, что при снижении массы тела у больных СД2 и ожирением улучшается чувствительность к инсулину, уменьшается инсулинорезистентность, нормализуется уровень глюкозы и холестерина в крови.

Многочисленными исследованиями отмечено как снижение функциональной активности щитовидной железы, так и повышение или нормальные показатели у лиц с ожирением. Выявляются изменения уровня тиреоидных гормонов в крови в зависимости от количества принимаемой пищи. Вероятно, это явление носит компенсаторный характер, направленный на поддержание стабильности массы тела. Так, при переедании происходит ускорение периферического превращения тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3), повышение T_3 в крови, а при голодании отмечается снижение уровня T_3 и увеличение реверсивного T_3 .

В определенной степени ожирение влияет на функциональную активность половых желез. У девочек-подростков с ожирением бывает либо позднее, либо раннее менархе. Некоторые авторы ранний возраст менархе считают независимым прогностическим фактором нарастания избыточной массы тела и других осложнений ожирения.

У тучных женщин репродуктивного возраста менструальный цикл нерегулярный. Нарушения менструального цикла в виде дисфункциональных маточных кровотечений в различном возрасте, олиго- и аменорея встречаются чрезвычайно часто. С ожирением у женщин связано бесплодие, увеличивается вероятность развития поликистозных яичников. Большинство авторов подчеркивается, что нарушения менструального цикла носят вторичный характер и являются следствием ожирения.

Большую роль в развитии функциональных нарушений со стороны половых желез у женщин играет гипоталамо-гипофизарная дисфункция и нарушение периферического метаболизма половых стероидов. Имеются сообщения о некотором снижении секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в фолликулиновую фазу цикла у женщин с ожирением и низким предовуляторном подъеме лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Существенным фактором, влияющим на нарушение половой функции, является метаболизм половых гормонов в самой жировой ткани. Происходит ускорение ароматизации андрогенов, в частности тестостерона и андростендиона, в эстродиол и эстрон, приводящее к гиперэстрогении и способствующее возникновению маточных кровотечений. У части больных может выявляться гиперандрогения,

возникающая в результате нарушения стероидогенеза в яичниках и увеличения секреции андрогенов надпочечниками.

Тучных женщин относят к группе риска по возникновению различных осложнений при родах и в послеродовом периоде. У мужчин с ожирением выявляется низкий уровень тестостерона, усилено периферическое превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон, которое может вести к развитию гинекомастии. При исследовании тестикулярного аппарата у мужчин отмечено уменьшение и дистрофия яичек. Предстательная железа бывает несколько увеличена и уплотнена. Нередко отмечается снижение либидо и потенции.

Нервная система. К нарушениям периферической нервной системы при ожирении относят острые и подострые невралгии, невриты, радикулиты, спондилиты, спондилоартрозы и т. д. Нередко отмечаются нарушения чувствительности, потоотделения, вегетативные расстройства.

У лиц с ожирением на ранних стадиях заболевания в результате нарушения обменных процессов развиваются функциональные расстройства коры головного мозга. У больных отмечаются головные боли, головокружения, снижение памяти, сонливость днем и бессонница ночью, быстрая умственная утомляемость. Иногда больные легко возбуждаются, попадают в различные конфликтные ситуации. Часто отмечается смена настроения от возбужденного до подавленного. У 35–50 % больных с более выраженным ожирением встречаются те или иные психические нарушения: депрессивные, тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные, ипохондрические расстройства.

Депрессивные нарушения проявляются в угнетенном настроении, которое сочетается с анестетическими расстройствами — утратой способности переживать положительные эмоции, получать удовольствие. Затяжные депрессивные состояния соответствуют дистимии; ведут к ограничению социальной активности, профессиональной и бытовой дизадаптации.

Тревожно-фобические расстройства характеризуются чувством внутреннего напряжения, эмоциональным дискомфортом. Усиление тревоги провоцируется внешними факторами — конфликтами и др. Могут быть панические расстройства с вегетативными нарушениями и вторичными страхами.

Обсессивно-компульсивные расстройства — это навязчивое стремление к подсчету калорий к пище, навязчивые воспоминания о вкусной пище. Ипохондрические расстройства включают чрезмерную фиксацию на функционировании организма, повышенную настороженность к любому легкому изменению самочувствия.

Т. Г. Вознесенская выделяет три основных типа нарушения пищевого поведения у больных ожирением, без учета которых невозможно проводить адекватную терапию и добиться долговременного клинического эффекта:

1. Экстернальное пищевое поведение — повышенная реакция больных на внешние стимулы: вид пищи, рекламу пищевых продуктов и т. д.
2. Эмоциональное пищевое поведение — гиперфагическая реакция на стресс и эмоциональное переживание, которое в пароксизмальной форме может быть представлено компульсивным пищевым поведением или синдромом ночной еды.
3. Ограничительное пищевое поведение — избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты, сменяющиеся периодами переизбытка и интенсивным набором веса.

Заболевания, вызывающие вторичные формы ожирения, представлены в соответствующих главах настоящего руководства.

6.6. ОЖИРЕНИЕ И ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Гипоталамический синдром пубертатного периода, или пубертатно-юношеский диспитуитаризм, — это сложный симптомокомплекс, который можно рассматривать как гипоталамо-гипофизарное заболевание, так как симптомы этих нарушений выходят за рамки возрастной физиологической нормы. Гипоталамический синдром пубертатного периода — полиэтиологическое заболевание, обязательным фактором патогенеза которого является поражение междуточного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринная дисрегуляция.

Данная форма патологии описывается в литературе под различными названиями: ожирение с розовыми стриями, юношеский диспитуитаризм, базофилизм пубертатного периода, пубертатно-юношеский базофилизм, синдром пубертатного базофилизма и др.

Частота поражения гипоталамуса обусловлена его топографией (близость к ликворной системе), особенностями кровоснабжения и отсутствием глиозной прослойки между сосудами и ганглиозными клетками ядер гипоталамуса, чем определяется высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера в этой области, облегчая проникновение нейротропных веществ, вирусов, токсинов. Это ведет к повреждению вентромедиального ядра гипоталамуса, или «центра насыщения», с развитием булимии и ожирения.

В формировании гипоталамического синдрома большое значение имеют черепно-мозговые травмы, которые способствуют развитию гидроцефалии или внутричерепной гипертензии. Гипоталамические синдромы с ожирением нередко развиваются при опухолях головного мозга, протекающих со сдавлением гипоталамуса (чаще всего при краниофарингиомах). При поражении гипоталамической области часто отмечается сочетание нескольких симптомов — вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных, трофических нарушений, нарушений терморегуляции, патологии сна и бодрствования, изменений в эмоционально-психической сфере (Вознесенская Т. Г., 2000; Соловьева А. Д., 2000). Эндокринно-обменные нарушения заключаются в дисрегуляции системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы, нарушении суточного ритма секреции гормонов, углеводного и жирового обмена.

Ожирение — частый симптом гипоталамического синдрома. Отмечается гиперфагия, отсутствует чувство насыщения, беспокоит частое чувство голода. Булимия нередко сочетается с полидипсией. Увеличение массы тела может быть очень значительное — на 50 % и более. Однако в настоящее время имеются возражения против выделения гипоталамического ожирения в отдельную группу.

Распространенность пубертатно-юношеского диспитуитаризма составляет примерно 96 больных на 100 000 подростков 12–17 лет, причем гораздо чаще заболевание встречается у девочек. Причину заболевания довольно трудно выявить. Нередко имеет место сочетание ряда неблагоприятных факторов, которые в пубертатный период, когда происходит наибольшая функциональная нагрузка на гипоталамус и начинает функционировать система гипоталамус-гипофиз-гонады, могут способствовать формированию у подростков гипоталамического синдрома.

У половины подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода выявляется пре- и интранатальная патология, вызванная инфекционными заболеваниями (скрытыми и явными) у матери во время беременности, патоло-

гией беременности, родовыми травмами, афиксией при родах, перинатальной энцефалопатией. У некоторых больных может быть врожденная неполноценность ядер гипоталамуса.

Этиологическими факторами первичного гипоталамического синдрома пубертатного периода могут быть острые нейроинфекции, вирусные заболевания (детские инфекции, тяжелый грипп), а также хронические очаги инфекции (особенно в носоглотке и придаточных пазухах носа), черепно-мозговые травмы, стрессы в детском возрасте, резкое прекращение занятий спортом. Все эти факторы в то или иное время приводят к повреждению ядер гипоталамуса с формированием скрытой неполноценности гипоталамуса. Эти скрытые нарушения нередко проявляются в пубертатном периоде и дают толчок развитию гипоталамического синдрома.

Вторичный пубертатно-юношеский диспитуитаризм развивается на фоне конституционально-экзогенного ожирения. В патогенезе заболевания — снижение дофаминергической активности гипоталамуса, изменение секреции ряда нейромедиаторов и дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы. Повышается секреция соматолиберина, кортикотролиберина и адренотропного гормона (АКТГ), иногда нарушается суточный ритм секреции АКТГ, повышается уровень кортизола в крови и усиливается его метаболизм, увеличивается экскреция 17-ОКС и 17-КС с мочой, у части больных повышается уровень альдостерона в крови. У ряда больных пубертатным юношеским диспитуитаризмом нарастает секреция слабых андрогенов коры надпочечников, в частности дегидроэпиандростерона.

Несмотря на наличие ожирения повышается секреция гормона роста. Подростки хорошо растут и нередко опережают по росту своих сверстников. Таким образом, при гипоталамическом синдроме пубертатного периода отмечается функциональный базофилизм (гиперфункция базофильных клеток гипофиза) и функциональный гиперкортицизм.

У некоторых больных наблюдается дисрегуляция в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и развивается скрытый или явный гипотиреоз. Проведение нагрузочных проб с тиролиберином и метоклопрамидом выявляет снижение тиреоидной функции, связанное как с поражением гипоталамуса, так и с первичным поражением щитовидной железы. У больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом нарушается регуляция пролактинообразующей функции гипофиза на гипоталамическом уровне в виде снижения дофаминергического контроля секреции пролактина при нормальном или повышенном базальном уровне пролактина, причем повышение его уровня чаще наблюдается у больных с артериальной гипертензией.

У больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом нередко встречаются нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-гонады. У юношей содержание фолликулостимулирующего гормона, тестостерона обычно нормальное, а уровень лютеинизирующего гормона, как правило, снижен. У девочек отмечены различные нарушения секреции лютеинизирующего гормона, гиперэстрогемия и снижение уровня прогестерона, нормальный или повышенный уровень тестостерона в крови. Эти гормональные нарушения ведут к расстройству менструального цикла, нарушению овуляции и развитию вторичной поликистозной дегенерации яичников (Терещенко И. В., 1991).

У всех больных отмечается базальная гиперинсулинемия и гиперсекреция инсулина в ходе глюкозо-толерантного теста, более выраженная при наличии

артериальной гипертензии. Довольно часто выявляются нарушения углеводного и липидного обменов, а также повышение в крови мочевой кислоты.

Классификация пубертатно-юношеского диспитуитаризма (Каюшева И. В., 1986):

1. По этиологии:
 - 1.1. Первичный пубертатно-юношеский диспитуитаризм, развившийся вследствие черепно-мозговой травмы, нейроинфекции и другие причины.
 - 1.2. Вторичный пубертатно-юношеский диспитуитаризм, возникший вследствие конституционально-экзогенного ожирения.
2. По клиническому варианту:
 - 1.1. Преобладание ожирения.
 - 1.2. Преобладание гиперкортицизма.
 - 1.3. Преобладание нейроциркуляторных расстройств.
 - 1.4. Преобладание герминативных нарушений:
 - с задержкой полового развития;
 - с ускорением полового развития;
 - смешанный вариант.
3. По степени тяжести процесса:
 - 1.1. Легкая.
 - 1.2. Средняя.
 - 1.3. Тяжелая.
4. По течению процесса:
 - 4.1. Прогрессирующее.
 - 4.2. Стабильное.
 - 4.3. Регрессирующее.
 - 4.4. Рецидивирующее (фаза обострения и фаза ремиссии).
5. По наличию осложнений:
 - 5.1. Поликистозная дегенерация яичников.
 - 5.2. Миокардиодистрофия.
 - 5.3. Гинекомастия.
 - 5.4. Артериальная гипертензия.

Основными клиническими проявлениями гипоталамического синдрома пубертатного периода являются высокорослость, ожирение, ускоренное физическое и половое развитие, трофическое поражение кожи, нарушение менструальной функции, лабильность артериального давления, различная вегетативная симптоматика.

Главным симптомом гипоталамического синдрома пубертатного периода является ожирение, которое встречается в 92 % случаев. При снижении массы тела многие эндокринные нарушения исчезают. В то же время, наличие нормальной массы тела не исключает возможность и этого заболевания.

Ожирение у больных пубертатным юношеским диспитуитаризмом обычно носит равномерный характер. Как правило, ожирение или избыточная масса тела развивается в более раннем возрасте, но в пубертатный период ожирение прогрессирует. У девочек может быть ожирение андроида типа, у мальчиков — гиноидного типа. Характерно наличие трофических изменений на коже: розовые

стрии полиморфного характера в области плеч, живота, ягодиц, может быть фолликулит, «мраморный» рисунок кожных покровов, цианоз конечностей. Нередко отмечается ломкость и сухость волос, трофические изменения ногтей.

У некоторых больных может быть алопеция — гнездная или тотальная. У девочек нередко отмечается легкий гипертрихоз, а иногда и умеренные проявления гирсутизма. У большинства имеет место ускоренное половое созревание. У небольшого числа подростков созревание может замедляться, однако в конце пубертатного периода, как правило, ускоряется и нормализуется. У незначительной части подростков половое созревание нормальное.

В 14 лет мальчики могут быть развиты как взрослые мужчины. Нередко отмечается выраженный матронизм, широкий таз, розовое круглое лицо, скудное оволосение на лице. Признаков гипогонадизма нет, тестикулы и половой член нормальных размеров. Чаще встречается ложная гинекомастия, реже — истинная.

У девочек нередко отмечается бурное формирование вторичных половых признаков, гипермастия, может быть легкая вирилизация за счет избытка слабых андрогенов коры надпочечников. Месячные нередко наступают на год раньше сверстниц, вначале носят ритмичный характер, но через 1—1,5 года могут начаться стойкие нарушения менструального цикла с опсоолигоменореей или аменореей. У некоторых могут быть полигиперменорея и ювенильные кровотечения. Даже в случае, если менструальный цикл не изменен, как правило, он носит ановуляторный характер. Нередко находят увеличение яичников с развитием поликистозной дегенерации, что расценивается как вторичный процесс в овариальной ткани в ответ на изменение функции системы гипоталамус-гипофиз-гонады.

У 75 % больных имеется вегетососудистая дистония с транзиторным повышением артериального давления. У больных с гипоталамическим синдромом пубертатного возраста повышение артериального давления наблюдается чаще, чем у больных с обычным ожирением. Артериальная гипертензия у этих больных, вероятно, возникает на фоне гиперинсулинемии, повышения активности ренин-альдостероновой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Характерно повышение диастолического давления более, чем у половины больных. У некоторых подростков отмечаются высокие цифры как диастолического, так и систолического давления. На фоне правильного лечения гипоталамического синдрома нормализация артериального давления может происходить без использования гипотензивных препаратов.

У части больных отмечаются вегетососудистые пароксизмы — панические атаки (чаще симпатoadреналового характера), проявляющиеся головными болями, повышением артериального давления, сердцебиением, побледнением кожных покровов, расширением зрачков, ознобами, болями в сердце, потливостью, чувством страха. Приступ длится несколько минут, после приступа отмечается обильное мочеиспускание с выделением большого количества светлой мочи. Могут возникать нарушения терморегуляции (гипертермические кризы), сна и бодрствования (патологическая сонливость днем, бессонница ночью), повышение аппетита вплоть до булимии, полидипсия.

В 100 % случаев отмечаются астенический симптомокомплекс и невротоподобные состояния. Больных беспокоит раздражительность, плаксивость, быстрая утомляемость, общее недомогание, головные боли и депрессивные состояния.

Лишь 9,2 % больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом дают трезвую оценку своего состояния и стремятся содействовать успеху лечения. Как

правило, в детском и юношеском возрасте неврозоподобные расстройства носят обратимый характер. Больные нуждаются в тщательном неврологическом, офтальмологическом и рентгенологическом обследовании.

У многих больных при осмотре невропатологом можно выявить скудную неврологическую симптоматику: асимметрию сухожильных рефлексов, симптомы поражения XII пары черепно-мозговых нервов, сглаженность носогубных складок, асимметрию глазных щелей. При осмотре окулистом на глазном дне находят изменения сосудов по типу гипертонической ангиопатии, иногда бледность дисков зрительных нервов.

При электрокардиографическом исследовании у каждого четвертого больного отмечается гипертрофия левого желудочка, могут быть местные нарушения проводимости и метаболические изменения миокарда.

Костный возраст обычно обгоняет истинный, и в 13—14 лет у многих подростков прекращается рост.

При рентгенологическом исследовании черепа только у 5 % больных отсутствовала патология. У большинства больных отмечаются неяркие признаки внутричерепной гипертензии (усиление сосудистого рисунка в виде пальцевидных вдавлений в лобной, теменной, височной областях, расширение каналов диплоических вен, глубокий сигмовидный и венечный синусы, усиление борозды менингеальных сосудов, остеопороз верхних отделов спинки турецкого седла). Нередко обнаруживают неровность внутренней пластинки лобной кости, истончение ее чешуи, хотя в ряде случаев может быть и гиперостоз внутренней пластинки лобной и теменных костей. У ряда больных можно выявить эндокраниоз, который включает все виды обызвествления основания свода черепа, твердой мозговой оболочки в различных отделах черепа и сосудистых отделов боковых желудочков мозга, локальное обызвествление серповидной связки и другие изменения. Нарушение процессов окостенения может проявляться краниостенозом с формированием малого турецкого седла с уменьшением его глубины и симптомами повышения давления внутри турецкого седла.

При проведении электроэнцефалографии часто наблюдается разлаженный ритм биоэлектрической активности головного мозга, нерегулярный α -ритм, наличие патологических волн, что указывает на заинтересованность срединных структур ствола головного мозга на диэнцефальном уровне. При эхоэнцефалографии у части больных могут встречаться гидроцефальные, обычно асимметричные изменения желудочков мозга, расширение основания III желудочка, дополнительная пульсация. При компьютерном исследовании головного мозга также иногда находят признаки, указывающие на нарушение ликвородинамики (расширение желудочков мозга, субарахноидальных пространств).

Учитывая имеющуюся у этих больных дисрегуляцию в системе гипоталамус-гипофиз-половые железы, желателен проведение гормональных исследований: определение уровней тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона, пролактина, кортизола, содержания гонадотропинов и половых гормонов. Есть мнение, что необходимо полное гормональное исследование каждого подростка с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом.

Нередко отмечаются нарушения толерантности к глюкозе и атерогенная направленность липидного метаболизма, особенно при наличии артериальной гипертензии. Часто нарушается обмен мочевой кислоты, развивается гиперурике-

мия и гиперурикурия, что способствует развитию мочекишечного нефролитиаза и хронического пиелонефрита.

При пубертатно-юношеском диспитуитаризме и андройдном ожирении в состоянии натощак и в условиях функциональных тестов выявляется комплекс взаимосвязанных метаболических расстройств, предопределяющих развитие метаболических заболеваний. Компонентами метаболического синдрома являются гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с болезнью и синдромом Иценко—Кушинга, адипозогенитальной дистрофией, синдромом Штейна—Левенталя, алиментарно-конституциональным ожирением, опухолями гипоталамуса. Лечение больных с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом предусматривает обязательную санацию очагов инфекции (хронического тонзиллита, гайморита, отита), лечение ожирения (диету низкой энергетической ценности с достаточным количеством витаминов, липотропных веществ), лечебную физкультуру. При наличии остаточных явлений инфекции, признаков внутричерепной гипертензии необходима систематическая комплексная терапия, включающая дегидратационные (натрия тиосульфат, магния сульфат и др.), рассасывающие средства, препараты, улучшающие трофику клеток гипоталамуса (глутаминовую кислоту, ноотропы, церебролизин, кавинтон и др.).

При наличии индивидуальных изменений гормонального статуса следует проводить гормональную коррекцию этих нарушений. Так, при скрытом и явном гипотиреозе необходимо назначение тиреоидных гормонов. Учитывая молодой возраст больных, желательно проводить лечение трийодтироном или трийодтиронином в комбинации с тироксином (тиреотом).

При повышении содержания пролактина в крови проводят курсы лечения бромкриптином (парлоделом) в небольших дозах в течение 3–6 мес. под контролем уровня пролактина в крови. Доза и продолжительность лечения зависит от особенностей течения заболевания.

Девушки с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и нарушением менструального цикла должны наблюдаться у гинеколога. Им назначают циклическую витаминотерапию (фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, витамины В₁, В₆, Е). По завершении пубертатного периода девушкам показано диспансерное наблюдение в женской консультации в связи с особенностями течения беременности и родов у этой группы больных. Нередко требуется лечение бесплодия из-за сохраняющихся ановуляторных циклов или других нарушений менструального цикла.

6.7. ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Как любое хроническое заболевание, ожирение требует длительного медицинского лечения и наблюдения. В настоящее время применяются следующие методы лечения ожирения: немедикаментозное, медикаментозное и хирургическое. Основными целями терапии являются: достижение оптимальной массы тела, профилактика развития сопутствующих ожирению заболеваний, поддержание достигнутой массы тела и адекватный контроль сопряженных ожирению нарушений, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных. Наиболее целесообразно создание специальных «школ» для больных с избыточной массой тела, где пациенты знакомятся с основными заболеваниями,

связанными с ожирением, рациональным питанием, физическими нагрузками, учатся вести дневники питания и получают ответы на все интересующие их вопросы. Для ведения этих школ должен быть подготовлен персонал, хорошо ориентирующийся в проблеме ожирения, включающий врача-эндокринолога, психотерапевта или психолога, диетолога, врача ЛФК и, желательнo, врача-физиотерапевта. Проведение части занятий можно передать подготовленному по вопросам ожирения среднему медицинскому персоналу.

Ожирение лечить очень трудно. Это требует изменений в образе жизни больного, отказа от привычек, любимой пищи, что, безусловно, касается и членов семьи больного. Все пищевые ограничения пациента рекомендуется распространять на всю семью. Вся семья должна иметь представление о правильном питании, о том, каких продуктов надо избегать, а какие должны преобладать в питании, а также о том, как увеличить физическую активность, совершать совместные прогулки, вместе заниматься физическими упражнениями. Большую помощь в терапии нарушений пищевого поведения может оказать психотерапевт или психолог, который после постановки диагноза постепенно проводит поведенческую модификацию: исправление нарушенного пищевого стереотипа, усвоение новых пищевых навыков, снижение доминирующей роли пищевой мотивации и т. д.

Очень важно и отношение государства к проблеме ожирения. В ряде стран, в частности в США, принята специальная правительственная программа по борьбе с избыточным весом и ожирением. Создаются законы и проводится политика, направленная на сохранение здоровья нации и снижение избыточной массы тела среди населения. Местные органы власти ознакомлены с программами по оздоровлению населения, принципами рационального питания и физической активности. Они призваны способствовать созданию спортивных, тренажерных, фитнес-клубов и центров, доступных для широких слоев населения, включая пожилых людей. В школах, предприятиях необходимо создавать условия для занятий физкультурой; обращать внимание на правильное питание; организовать снабжение продуктами и напитками, полезными для здоровья. Правительство должно помогать и поощрять учреждения пищевой индустрии в производстве низкокалорийной, качественной продукции с информацией о составе и калорийности продуктов; привлекать радио и телевидение к пропаганде здорового питания и физических упражнений; объяснять вред длительных просмотров телевизионных программ школьниками, пользу грудного вскармливания для профилактики развития ожирения и т. д.

Принципы рационального питания. Поскольку ожирение рассматривается как результат энергетического дисбаланса, его лечение должно быть направлено на уменьшение поступления энергии и увеличение ее расхода. Энергия поступает с пищей и расходуется на основной обмен, термогенез и физическую нагрузку. Поэтому основой лечения ожирения является рациональное питание, обеспечивающее достаточное поступление энергии, витаминов и микроэлементов. Перед назначением лечения проводится тщательное обследование пациентов для выявления сопутствующих гормональных и метаболических нарушений.

В настоящее время принята методика поэтапного снижения веса. Отмечено, что снижение веса на 5–10 % от исходной массы тела приводит к клинически значимому улучшению состояния больного, нормализации гормональных и метаболических показателей и увеличению продолжительности жизни. Для сниже-

ния массы тела необходимо ограничить поступление энергии с пищей на 500–600 ккал в сутки или, по крайней мере, на 20 % по сравнению с привычной для данного пациента величиной, которая определяется путем анализа пищевого дневника.

Вместо подсчета химического состава фактического рациона питания можно рассчитать энергию основного обмена по общеизвестным формулам (Харриса–Бенедикта или ВОЗ) с учетом фактической избыточной массы тела, определить суточную потребность в энергии, для чего величину основного обмена умножить на коэффициент 1,1–1,5 в зависимости от физической активности и от полученной цифры отнять 500–600 ккал. Индивидуальная калорийность суточного рациона рассчитывается по специальным формулам, при этом учитываются возраст, пол, вес, уровень физической активности (Мазуров В. И. [и др.], 2005):

Женщины:

$$18-30 \text{ лет } (0,0621 \times \text{вес (кг)} + 2,0357) \times 240 \text{ ккал};$$

$$31-60 \text{ лет } (0,0342 \times \text{вес (кг)} + 3,5377) \times 240 \text{ ккал};$$

$$> 60 \text{ лет } (0,0377 \times \text{вес (кг)} + 2,7545) \times 240 \text{ ккал}.$$

Мужчины:

$$18-30 \text{ лет } (0,0630 \times \text{вес (кг)} + 2,8957) \times 240 \text{ ккал};$$

$$31-60 \text{ лет } (0,0484 \times \text{вес (кг)} + 3,6534) \times 240 \text{ ккал};$$

$$> 60 \text{ лет } (0,0491 \times \text{вес (кг)} + 2,4587) \times 240 \text{ ккал}.$$

При низком уровне физической активности полученный результат умножается на коэффициент 1,1, при среднем уровне физической активности — на коэффициент 1,3, при высоком уровне — на коэффициент 1,5.

Более простой расчет калорийности пищевого рациона проводится по следующей формуле: фактический вес в килограммах умножается на 22 ккал и из этой цифры вычитается 700 ккал. Например, для пациента с массой тела 100 кг суточный рацион для снижения массы тела составляет: $100 \text{ кг} \times 22 \text{ ккал} - 700 \text{ ккал} = 1500 \text{ ккал}$.

Необходимо подсчитать количество жиров в граммах в рационе, которые не должны превышать 30 % от общей суточной калорийности, для этого нужно калорийность жиров разделить на 9 (калорийность жиров — 25–30 % общей калорийности = ККАЛ : 9 = количество жиров в граммах).

На первых этапах лечения чаще всего энергетическую ценность рациона поэтапно снижают на 300–500 ккал для того, чтобы пациент постепенно привыкал к гипокалорийной диете. Через 3–6 мес. после снижения массы тела на 5–15 % проводят пересчет суточного калоража. Это необходимо для последующего удержания веса в течение 6–9 мес. Суточная калорийность для женщин не должна быть менее 1200, а для мужчин — 1500 ккал. Этот дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5–1 кг в неделю.

При наличии тяжелой степени ожирения или мотивации на быстрое похудание в отдельных случаях используют очень низкокалорийные диеты с энергетической ценностью 500–800 ккал и менее, а также разгрузочно-диетическую терапию. Лечить ожирение голоданием не рекомендуется. Низкокалорийная диета назначается больным не более чем на 2 мес. строго под наблюдением врача, желательнее в условиях стационара с дополнительным приемом витаминов и микроэлементов. Голодание и длительное применение очень низкокалорийных диет приводят к потере мышечной массы, а также к снижению интенсивности основ-

ного обмена за счет синтеза щитовидной железой реверсивного трийодтирона. Это приводит к быстрому восстановлению исходной массы тела и ее дальнейшему увеличению после окончания диетотерапии. После выхода из голодания 95 % голодающих набирают вес выше исходного из-за снижения основного обмена и улучшения усвоения даже уменьшенных порций пищи.

Низкокалорийные диеты противопоказаны больным с аритмией, бронхиальной астмой, декомпенсацией ИБС, при беременности, в детском и пожилом возрасте, при психических заболеваниях. Чередование набора и потери веса оказывает неблагоприятное влияние на иммунную систему женщины и приводит к снижению содержания натуральных киллеров, которые в нормальных условиях способствуют уничтожению вирусов и помогают бороться с раковыми клетками. Чем чаще женщина теряет, а затем набирает вес, тем больше снижается содержание натуральных киллеров и, соответственно, повышается риск заболевания. Для изучения этого вопроса у мужчин, которые реже увлекаются низкокалорийными диетами и голоданием, требуется проведение дополнительных исследований.

В настоящее время большинство ученых оптимальным при ожирении признают длительное использование диет с умеренно пониженной энергетической ценностью. При этом потеря массы тела происходит медленно, но пациент меняет стереотип питания, пищевое поведение, что в дальнейшем помогает сохранить достигнутые результаты. Диетологи в настоящее время рекомендуют пациентам, страдающим ожирением, планировать свое питание с учетом сбалансированного содержания пищевых ингредиентов, индивидуально подобранных для каждого больного, учитывая его вкусовые привычки, стиль жизни, факторы риска развития сопутствующих заболеваний (Мазуров В. И. [и др.], 2005).

В настоящее время рекомендуется следующее распределение основных компонентов пищи в суточном рационе: углеводы — 55–60 %, с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом; белки — 15–20 %; жиры — 25–30 %.

Количество белков в рационе повышают по сравнению с физиологической нормой, чаще всего из расчета 1,0–1,5 г на 1 кг идеальной массы тела. Это необходимо для сохранения мышечной массы тела, поддержания активности ферментов липолиза и профилактики жировой дистрофии печени. Половина белков должна быть животного происхождения, половина — растительного. В последние годы особое внимание в питании больных ожирением и метаболическим синдромом уделяется соевым белкам. По сравнению с жирами и углеводами белки обладают самым высоким специфическим динамическим действием.

Существуют различные точки зрения на количество жиров в рационе: от резкого ограничения (10 % суточной энергетической ценности) до значительного увеличения (40–50 % суточной энергетической ценности). Оптимальным является умеренное ограничение жиров за счет животных (26–30 % суточной энергетической ценности).

Жиры — самый энергоемкий нутриент (1 г = 9 ккал), они не метаболизируются полностью и легко откладываются про запас, практически не требуя затрат энергии. При ожирении увеличивают долю растительных жиров в рационе, ограничивают продукты, богатые холестерином и насыщенными жирными кислотами. Целесообразно использование среднепечочных триглицеридов, которые полностью окисляются в печени. Употребление в пищу насыщенных животных жиров способствует повышению массы тела, а употребление полиненасыщенных

жирных кислот, наоборот, предотвращает ожирение и способствует снижению инсулинорезистентности. Японцы и эскимосы, которые употребляют много свежей рыбы, редко страдают атеросклерозом и имеют низкие показатели смертности от сердечно-сосудистой патологии. Необработанная термически рыба богата полиненасыщенными жирными кислотами Омега-3, которые защищают сосуды и могут регулировать массу тела.

Относительно процентного содержания углеводов в рационе нет единого мнения. Одни авторы рекомендуют значительное ограничение углеводов по сравнению с физиологической нормой (25–40 % суточной энергетической ценности), другие — увеличение (65–80 % суточной энергетической ценности), третьи — физиологическую норму углеводов, ограничивая лишь продукты с высоким гликемическим индексом. Низкоуглеводистая диета способствует синтезу в организме кетоновых тел, обладающих центральным анорексигенным действием. Однако снижение потребления углеводов менее чем на 70 г в сутки приводит к развитию кетоацидоза. Исследования в течение 6 мес. показали более высокую эффективность низкоуглеводистой диеты по сравнению с диетой с ограничением жиров в отношении снижения массы тела, уровня триглицеридов и повышения чувствительности к инсулину (Samaha F. F., 2003). Применявшаяся в течение многих лет в лечебно-профилактических учреждениях России диета № 8 и рекомендуемая вместо них гипокалорийная диета (Приказ МЗ РФ от 05.08.03 г. № 330), являющаяся низкоуглеводистыми и высокожировыми (Мазуров В. И. [и др.], 2005). Подобные диеты эффективны для быстрого снижения массы тела, но для длительного применения на этапе поддержания достигнутых результатов оптимальной является диета с физиологическим содержанием углеводов (55–60 % суточной энергетической ценности рациона) и ограничением простых углеводов, способствующих гиперинсулиемии.

Сложные углеводы в рационе больных ожирением должны быть представлены, в основном, продуктами с низким гликемическим индексом. Особое значение в питании тучных людей имеют неперевариваемые углеводы (целлюлоза, гемицеллюлозы, пектин), которые усиливают перистальтику кишечника и, следовательно, уменьшают всасывание нутриентов, уменьшают чувство голода, снижают гликемический индекс продуктов, способствуют росту нормальной микрофлоры кишечника. Количество пищевых волокон в суточном рационе должно быть не менее 25–30 г.

Достаточно популярным и безопасным является использование разгрузочных дней (молочных, кефирных, рисово-компотных, арбузных и др.) 1–2 раза в неделю. Важно следить за тем, чтобы масса тела уменьшалась за счет жировой, а не мышечной ткани. Для этого необходимо периодически оценивать состав тела, например, с помощью биоимпедансного анализатора.

При ожирении часто имеет место задержка жидкости в организме, что диктует необходимость ограничения поваренной соли. Количество свободной жидкости составляет 1,8 л и более, его уменьшают только при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, сопровождающихся отеками. Питье воды показано для подавления чувства голода, так как центры жажды и аппетита находятся в одних и тех же ядрах гипоталамуса.

Очень важно наладить правильный режим питания: регулярный (3–4 раза) прием пищи без переедания в вечерние часы. Известно, что редкие приемы пищи и обильные ужины способствуют развитию ожирения. Последний прием

пищи должен быть за 4–5 ч до сна. Рекомендуемое распределение калорийности в течение суток: завтрак – 25, второй завтрак – 10, обед – 35, полдник – 10, ужин – 20 %.

В рационе больных ожирением следует резко ограничить продукты и блюда, возбуждающие аппетит, алкогольные напитки (особенно пиво). Для уменьшения чувства голода целесообразно употребление объемной пищи, но с низкой энергетической ценностью. Пищу следует тщательно пережевывать, так как топорливая еда часто является причиной переедания.

Использование биологически активных добавок к пище (белково-витаминных коктейлей; макро- и микроэлементов; препаратов, уменьшающих аппетит, усиливающих диурез, нормализующих обмен веществ и др.) полезно на фоне соблюдения диеты.

Важной составляющей программы снижения массы тела является увеличение физической активности, так как это приводит к повышению энергозатрат, что способствует снижению массы тела. В то же время увеличение физической активности позволяет добиться уменьшения массы жировой ткани и объема висцерального жира; увеличения мышечной массы; повышения чувствительности к инсулину; нормализации показателей углеводного и липидного обменов; улучшения физического и психоэмоционального состояния.

Наиболее эффективны аэробные упражнения: ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, лыжи, прыжки на скакалке. Важна регулярность выполнения аэробных упражнений (не менее 3–4 раз в неделю), постепенное увеличение интенсивности и длительности занятий с учетом сопутствующих осложнений. Следует отметить, что только сочетание физической активности и рационального питания может обеспечить снижение массы тела. Всего 1 ч занятий гимнастикой или быстрой ходьбы сжигает 300 ккал, т. е. приводят к потере 43 г. При условии ежедневных часовых занятий можно снизить массу тела на 1,2 кг в месяц дополнительно. Более серьезная нагрузка, например, занятия в секции аэробики, плавания или танцев, удвоят эту цифру. Но и здесь генетика может иметь значение. Существует группа генов, отвечающих за физическую активность. Некоторые люди не могут заставить себя быть подвижнее, хотя прекрасно знают, что это полезно. Более того, гены определяют количество энергии, необходимой на поддержание основных функций в покое. В норме две трети сжигаемых калорий тратится именно на этот процесс. Предстоит еще много исследований для выяснения влияния генов на физическую активность.

Важную роль в немедикаментозном лечении ожирения играет физиотерапия. Гидробальнеотерапия, аппаратная физиотерапия, лечебная физкультура дополняют диетотерапию. Физические факторы повышают энергозатраты, активизируют окислительные-восстановительные процессы, повышают адаптационные возможности организма.

Медикаментозная терапия. В комплексной программе снижения веса для повышения эффективности диетических мероприятий, применяется медикаментозная терапия ожирения, которая носит вспомогательный характер. Если лечение диетой в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения и физическими упражнениями принесло положительные результаты, то от назначения медикаментозных препаратов следует воздержаться из-за возможных побочных эффектов, связанных с их применением. Только профессионал может решить вопрос о целесообразности включения в терапию медикаментозных средств,

учитывая все факторы риска, и после тщательного клинического обследования пациента. Пациента следует ознакомить с преимуществами и возможным риском использования данного препарата, а если планируется его длительный прием, то рекомендуется получить информированное согласие пациента на это. Примерно у 30 % пациентов медикаментозная терапия не оказывает положительного эффекта на снижение массы тела.

До сих пор не создан такой препарат для лечения ожирения как хронического заболевания, который способствовал бы снижению массы тела и не оказывал бы нежелательных побочных эффектов при его длительном применении на протяжении всей жизни больного. Фармакологические препараты для лечения ожирения должны отвечать следующим требованиям: эффективность при пероральном применении; хорошая переносимость; безопасность при длительном применении и слабые, преходящие побочные эффекты; более высокая эффективность по сравнению с немедикаментозными методами лечения. Препарат также не должен вызывать привыкания; должен способствовать снижению массы тела и оказывать положительное влияние на факторы риска (Бутрова С. А., 2000).

Фармакотерапия может быть рекомендована всем больным с ИМТ = 30 кг/м² и выше, если снижение массы тела за 3 мес. диетического лечения составило менее 10 % от исходной; больным с ИМТ = 27 кг/м² и более при абдоминальной форме ожирения, при наследственной предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа, сердечно-сосудистым заболеваниям в сочетании с факторами риска или при верифицированных сопутствующих заболеваниях — дислипидемии, гиперинсулинемии, сахарном диабете 2-го типа, артериальной гипертензии и др., если снижение массы тела за 3 мес. лечения диетой составило менее 7 % от исходной; если есть необходимость быстрого снижения массы тела.

Препарат считается эффективным, если за 3 мес. лечения отмечается снижение массы тела на 5 %; лечение в этом случае расценивается как успешное. Если масса тела снижается на 10 % или более, то лечение считается очень успешным. В дальнейшем крайне важно удержать сниженную массу тела или не допустить прибавки более чем на 3 кг в последующие 2 года, добиться устойчивого уменьшения окружности талии на 4 см и более.

Противопоказаниями к медикаментозной терапии ожирения являются детский возраст, возраст старше 65 лет, беременность, лактация, побочные эффекты в анамнезе, одновременное применение препаратов сходного действия. Мочегонные средства, тиреоидные гормоны, вытяжки из гипофиза для лечения ожирения в настоящее время не применяются (Мельниченко Г. А., Романцева Т. И., 2004).

По механизму действия выделяют следующие препараты для лечения ожирения: центрального действия (серотонинергические, адренергические, с комбинированным серотонин- и адренергическим действием); периферического действия (ингибиторы желудочно-кишечных липаз, энтеросорбенты); гормональные препараты, их аналоги, агонисты и антагонисты (в стадии разработки).

В настоящее время в клинической практике в России применяется только несколько препаратов для лечения ожирения: в частности сибутрамин (меридиа) и орлистат (ксеникал). Меньшее значение имеют энтеросорбенты. Другие препараты, указанные в классификации, не нашли сколь-нибудь широкого применения при лечении тучности.

Сибутрамина гидрохлорид (меридиа) ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС. Два активных метаболита сибутрамина также ингибируют обратный захват норэпинефрина и серотонина. Повышение уровней норэпинефрина и серотонина в ЦНС способствует ускоренному насыщению и соответственно меньшему потреблению калорий. Этот препарат также стимулирует термогенез путем опосредованной активации β_3 -адренергической системы в бурой жировой ткани.

Таким образом, эффект снижения массы тела при применении сибутрамина основан на двух различных механизмах: снижения потребления пищи в результате быстрого развития чувства насыщения и увеличения расхода энергии (термогенеза).

Прием препарата рекомендуется начинать, если лечение диетой и физическими упражнениями не привело к желаемому результату и снижение массы тела в течение трех месяцев составило менее 5 кг. Сибутрамин назначают в дозе 10 мг 1 раз в день независимо от приема пищи. При отсутствии эффекта в течение 4 нед. дозу повышают до 15 мг 1 раз в день. Таким образом, оптимальными дозами препарата меридиа, которые оказывают клиническое статистически значимое снижение массы тела с хорошей переносимостью и безопасностью, являются 10 мг и 15 мг (1 капсула один раз в сутки). Сибутрамин назначают в комбинации с диетой низкой энергетической ценности при ИМТ > 30 кг/м² или ИМТ > 27 кг/м² при наличии других факторов риска: сахарном диабете, гиперлипидемии. Наибольшее снижение массы тела может быть достигнуто в сочетании с диетой и физическими упражнениями. Препарат оказался весьма эффективным при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением. Его применение в течение 12 нед. у этих больных вызвало не только снижение уровня фруктозамина и гликированного гемоглобина, но и достоверное повышение окислительного и неокислительного распределения глюкозы.

Побочные эффекты от приема препарата — сухость во рту, бессонница или сонливость, запоры, потеря аппетита. Сибутрамин противопоказан при выраженном нарушении функции печени и почек, при наличии в анамнезе ИБС, аритмий, застойной сердечной недостаточности, инсульта; в случае недостаточного контроля АД у больных с артериальной гипертензией. Повышение артериального давления и/или увеличение частоты сердечных сокращений во время терапии сибутрамином является поводом для снижения дозы препарата и даже его отмены.

Препарат следует применять с осторожностью при глаукоме и судорожном синдроме. Сибутрамин не следует принимать во время и в ближайшие 2 нед. после лечения ингибиторами МАО из-за риска повышения активности норадреналина и развития гипертонического криза, а также в связи с возможностью повышения активности серотонина и опасностью развития «серотонинового синдрома». К развитию «серотонинового синдрома» может также привести прием сибутрамина совместно с препаратами, ингибирующими его обратный захват: флуоксетином (прозаком), сертралином (золофтом), пароксетином (паксиллом).

Кроме того, не рекомендуется принимать сибутрамин с препаратами, способными вызывать повышение артериального давления. Необходимо с осторожностью принимать следующие препараты: кетоконазол, эритромицин, циклопорин, рифампицин, макролиды, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон.

Препарат меридиа, действующий как ингибитор обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает нефротоксичностью, не вызывает первичной легочной гипертензии или поражения клапанов сердца.

В последние годы изучение проблемы лечения ожирения ведется в направлении синтеза препаратов, подавляющих всасывание в кишечнике питательных веществ. Одним из перспективных направлений в лечении ожирения является использование препаратов, влияющих на всасывание жира в желудочно-кишечном тракте. Эти препараты способствуют созданию отрицательного энергетического баланса в организме, необходимого для снижения массы тела.

Ксеникал (орлистат) — это первый созданный препарат, обладающий способностью уменьшать всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте. Механизм его действия связан с образованием в просвете желудка и тонкого кишечника ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры пищи, тем самым предотвращая всасывание около 30 % поступающего с пищей жира, при этом происходит выведение жира с каловыми массами, т. е. поступление энергии в организм уменьшается, и масса тела снижается. Препарат не всасывается и системным действием не обладает. С калом выводится около 97 % принятой дозы препарата, причем 83 % — в виде неизмененного орлистата.

Применение орлистата показано больным с ожирением с индексом массы тела 30 кг/м^2 и более, а также пациентам с артериальной гипертензией, диабетом или дислипидемией с индексом массы тела более 27 кг/м^2 .

Рекомендованная доза препарата — по одной капсуле в 120 мг с каждым приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч после еды). Если прием пищи пропускают или если пища не содержит жира, то прием ксеникала также можно пропустить. Пациент должен получать сбалансированную диету низкой энергетической ценности, содержащую не более 30 % жиров.

Ксеникал не только уменьшает массу тела, но и снижает факторы риска, сопутствующие ожирению. Он эффективен при длительном ведении больных с ожирением и лиц с избыточной массой тела. В клинических исследованиях, сравнивавших применение данного препарата с соблюдением только диеты, было показано, что при лечении ксеникалом пациенты худели значительно интенсивнее, чем только на фоне диетотерапии, быстрее снижали массу тела, преимущественно за счет жировой ткани, длительно сохраняя достигнутый результат при наблюдении в течение 2 лет. Прием ксеникала сопровождался значительным снижением уровня общего холестерина, уменьшением уровня ЛПНП, повышением уровня ЛПВП, улучшением соотношения ЛПНП/ЛПВП, снижением повышенного артериального давления, снижением или нормализацией уровня инсулина, улучшением компенсации углеводного обмена у больных СД2, улучшением качества жизни пациентов. Препарат может использоваться для профилактики сахарного диабета у больных ожирением, особенно при наличии факторов риска.

У больных с абдоминальным ожирением годовое лечение ксеникалом уменьшало количество висцерального жира на 14–15 %, что сопровождалось достоверным улучшением метаболического профиля. Побочные эффекты чаще связаны с большим потреблением жиров с пищей и выражаются в появлении болей в животе, выделением газов с некоторым количеством отделяемого, уча-

щением дефекации с императивными позывами, недержанием кала, в изменении характера стула (маслянистые выделения из прямой кишки). В этом случае ксеникал является индикатором потребления жиров с пищей. Как правило, указанные побочные реакции слабо выражены и быстро проходят. Они возникают на ранних этапах лечения (в первые 3 месяца), причем у большинства больных отмечается не более одного эпизода таких реакций. Противопоказаниями для назначения ксеникала являются: синдром хронической мальабсорбции, холестаз, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле. Не рекомендуется применять его совместно с циклоспорином.

На фоне лечения орлистатом может нарушаться всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и β-каротина. В связи с этим рекомендуется прием поливитаминов во время терапии орлистатом. Причем они должны приниматься за 2 ч до или через 2 ч после приема орлистата.

По-видимому, комбинированная терапия ожирения препаратами из разных групп может оказаться более эффективной, чем монотерапия. В этом плане представляет интерес применение для длительного лечения ожирения, к примеру, сибутрамина, способствующего снижению поглощения пищи, и орлистата, влияющего на процесс всасывания жиров. Комбинированное лечение орлистатом в дозе 120 мг 3 раза в день и сибутрамином в дозе от 10 до 20 мг у больных ожирением привело к снижению массы тела в среднем на 10,7 кг за 12 недель. У 78,6 % больных отмечался, по крайней мере, один побочный эффект (маслянистый стул, запор, диарея, бессонница, головные боли).

Применение при ожирении комбинированной терапии существующими в настоящее время в клинической практике препаратами и их использование в сочетании с диетой и другими средствами до настоящего времени до конца не изучено и требует длительных научных исследований.

Для лечения ожирения можно также применять энтеросорбенты (полифепан). Полифепан действует не только как фактор детоксикации и защиты слизистой оболочки, но и способен снижать энергетическую ценность диеты как за счет большей длительности чувства насыщения, так и за счет снижения кишечной абсорбции нутриентов (Беляков Н. А., Похис К. А., 2004). Сопоставление нескольких видов природных энтеросорбентов при сорбционной терапии показало, что полифепан, микрокристаллическая целлюлоза, пектины и соевый текстурат способны снижать массу тела в течение достаточно короткого периода (3 мес.) с одновременной коррекцией липидного обмена. Полифепан применялся в разных дозировках от 0,5 г/кг до 1 г/кг массы тела в сутки. Учитывая возможные побочные эффекты, возникающие у части больных при длительном применении полифепана, такие как нарушение баланса минеральных веществ, микроэлементов в организме во время лечения необходимо назначать поливитаминовые препараты с минеральными добавками и проводить профилактику дисбактериоза.

До сих пор не создано препарата, способного эффективно предотвратить эпидемию ожирения в мире. Широко ведутся разработки новых препаратов для лечения ожирения. В последние годы появились анорексигенные препараты из кишечинальных гормонов, различных регуляторных пептидов. Можно выделить несколько направлений в создании препаратов для лечения ожирения:

1. Препараты, воздействующие на нейротрансмиттеры в ЦНС, например антидепрессанты (*bupropion*), селективные агонисты рецептора серотонина, противосудорожные препараты (*topiramate*, *zonisamide*), некоторые антагонисты допамина.

2. Лептин и его аналоги; препараты, влияющие на транспорт лептина и его рецепторы. Проводятся активные работы по применению рекомбинантного человеческого лептина, который, вероятно, проникает в спинномозговую жидкость, минуя гематоэнцефалический барьер. Изучается действие препарата *Ob*-рецептора, повышающего чувствительность к лептину центральной нервной системы. Перспективно применение антагонистов *NPY* и *Ag RP*, антагонистов рецепторов нейропептида *Y-Y5* и препаратов, стимулирующих выработку меланокортина-4, проопиомеланокортина (*ПОМК*) и кокаин-амфетамин-регулируемого пептида (*CARP*), агонистов рецепторов *МК4*, аналогов α -*МЦСГ* и препаратов, влияющих на активность инсулина — ингибиторы тирозинфосфатазы *1В*, бромкриптина короткого действия (*ergoset*), агонистов соматостатина (*octreotide*) и адипонектина.

3. Гастроинтестинальные агенты — повышающие активность холецистокинина: его специфические агонисты или ингибиторы энзима, подавляющего действие *ХЦК* (*butabindide*), аналоги глюкагоноподобного пептида 1-го типа (*GLP-1*) (*extendin 4*, *liraglutide*, *dipeptidyl peptidase IV inhibitors*), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, аналоги протеина *YY3-36*, аналоги амилина (*pramlintide*), улучшающие метаболический контроль, вероятно, за счет замедления опорожнения желудка и подавления постпрандиальной секреции глюкагона. Кроме того, оказалось, что амилин повышает чувство насыщения, в связи с чем не исключается возможность его использования при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете в сочетании с ожирением. Создаются препараты, снижающие активность грелина/антагонисты грелина.

4. Препараты, увеличивающие скорость основного обмена (селективные $\beta 3$ стимуляторы/агонисты, стимуляторы/агонисты разобщающих протеинов 2, 3 (*uncoupling proteins 2 и 3*), агонисты тиреоидных рецепторов. В экспериментальных исследованиях отмечено положительное влияние агониста $\beta 3$ -адренорецепторов *BRL-37, 344* в отношении снижения поглощения пищи.

5. Другие препараты, такие как антагонисты *МКГ*, аналоги *phytostanol*, ингибиторы амилазы, фрагменты гормона роста, синтетические аналоги дегидроэпандростерон-сульфата, антагонисты 11β -гидроксистероид дегидрогеназы 1-го типа адипоцитов, агонисты кортикотропин-релизинг гормона, ингибиторы синтеза жирных кислот, синтезированы препараты, усиливающие окисление жирных кислот (*RO22-0654*), ингибиторы карбоксипептидазы, *indanones/indanols*, *aminosterols*, и другие ингибиторы желудочно-кишечной липазы (*ATL962*). С целью уменьшения потребления жира, связанного с усилением чувства насыщения, вызванного жирами, возможно в будущем использование энтеростатина, антагонистов или антиметаболитов галанина. Для снижения инсулинорезистентности при метаболическом синдроме не исключается возможность применения антагонистов *ФНО- α* . В пищевом поведении человека важную роль играют опыаты. В эксперименте на животных, а также в клинических условиях на больных с ожирением проверено действие антагонистов β -эндорфиновых рецепторов — налтрексона и налоксана: при их приеме снижалось потребление пищи, препараты влияли на процесс насыщения, хотя в клинической практике они не получили применения.

Хирургические методы лечения. Особые трудности представляет лечение морбидного ожирения при *ИМТ* = 40 кг/м² и более, когда обычные методы лечения, включая медикаментозную терапию, не дают положительного эффекта.

У лиц с тяжелым ожирением риск смертности от разных причин повышается в 6–12 раз.

Возрастает риск гиповентиляции и развития синдрома апноэ во сне. Нередко развиваются лимфостаз, язвы, дерматиты, тромбофлебиты, эзофагиты, грыжи, выраженная артериальная гипертензия и нефротический синдром. Все эти осложнения требуют быстрого снижения массы тела, которое может быть достигнуто при хирургическом лечении. Вопрос о хирургическом лечении следует решать совместно эндокринологом, хирургом, психологом или психотерапевтом.

Хирургическое лечение может быть показано:

1) пациентам с ИМТ $\gg 40$ кг/м² и/или с избытком массы тела более 45 кг по сравнению с идеальной массой тела для данного возраста и пола;

2) пациентам с ИМТ = 35–40 кг/м² с серьезными сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время многие операции проводятся лапароскопически, что существенно уменьшает послеоперационную летальность.

К стандартным бариатрическим операциям относятся операции на тонкой кишке (еюноколоношунтирование, еюноилеошунтирование), операции на желудке (гастропластика, бандажирование желудка), комбинированные хирургические методики (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование и др.).

В настоящее время большую популярность получил малоинвазивный метод лечения — имплантация эндогастрального баллона с помощью эндоскопа. В желудке баллон наполняется жидкостью и способствует появлению чувства быстрого насыщения во время еды. Баллон устанавливается на период не более 6 мес., а затем удаляется эндоскопически. Этот метод может применяться неоднократно как при умеренно выраженном, так и при морбидном ожирении для подготовки к бариатрической операции.

Липосакция для лечения выраженного ожирения не применяется. Чаще ее применяют для моделирования фигуры при небольшом избытке массы тела.

Мегалолипосакцию применяют при выраженном ожирении, при этом одновременно удаляется не менее 10 л аспирата, состоящего из жировой ткани, изотонического раствора натрия хлорида, местного анестетика и крови пациента (Малахов С. Ф., Белоногов Л. И., 2003). Операция может сопровождаться тяжелыми осложнениями и должна проводиться только подготовленным хирургом.

Бариатрические операции дают возможность снизить избыточную массу тела на 25–50 % в течение 1–2 года после операции, но нередко сопровождаются специфическими осложнениями: расхождением ран, недостаточностью анастомозов с возможностью развития медиастенитов и перитонитов. Могут развиваться стриктура желудка, эрозии и язвы, послеоперационная диарея, стеаторея, мальабсорбция, демпинг-синдром. У части больных операции на желудке могут приводить к постоянным рвотам, способствовать развитию метаболического алкалоза. Такие пациенты часто страдают от недостаточности витаминов В₁₂, микроэлементов, кальция, калия, магния, железа, фолиевой кислоты. Отдаленными последствиями операции могут быть энтериты, артропатии, цирроз печени, желчно- и мочекаменная болезнь, метаболическая энцефалопатия.

Летальность от стандартных бариатрических операций, выполняемых подготовленными специалистами, не более 1,5–2 %, а в специализированных центрах — не более 0,5 %. Большинство пациентов после операции отмечают значительное повышение качества жизни несмотря на осложнения и трудности, воз-

никшие в послеоперационном периоде, и даже согласны при необходимости пойти на повторную операцию. Общий алгоритм лечения избыточной массы тела и ожирения представлен на рис. 6.1.

6.8. ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗ ОЖИРЕНИЯ

Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику ожирения (Ивлева А. Я., Старостина Е. Г., 2002). Первичная профилактика включает в себя рациональное питание с уменьшением продуктов, богатых жирами в пище, повышение физической активности, соблюдение программы формирования здорового образа жизни. Вторичная профилактика при ожирении направлена на своевременную диагностику избыточной массы тела или ожирения, проведение комплексного лечения для снижения массы тела и предупреждение прогрессирования ожирения. Третичная профилактика при ожирении заключается в лечении сопутствующих заболеваний и их осложнений для предотвращения инвалидизации и прогрессирования снижения качества жизни больных.

Принимая во внимание нарастающую эпидемию ожирения, профилактика ожирения крайне важна для предотвращения его последствий и снижения экономических затрат, направленных на борьбу с ожирением. Особое внимание обращается на создание оздоровительных образовательных программ как для взрослого, так и детского населения, направленных на изменение характера питания, физической активности, нарушенного пищевого поведения. В программы следует вовлекать людей, имеющих ясные представления об ожирении и его последствиях для здоровья, обладающих определенным уровнем мотивации к выполнению диетических рекомендаций, повышению уровня физической активности и изменению нарушенного пищевого поведения. Определенную образовательную роль в этом отношении могут играть средства массовой информации: радио, телевидение, интернет, научно-популярные издания.

Врачам различных специальностей следует обращать внимание на выделение особой группы людей высокого риска, имеющих минимальные, но уже определяемые клинически признаки ожирения или метаболического синдрома для проведения профилактических мероприятий и вовлечения их в оздоровительные программы. Для предотвращения развития ожирения у детей и подростков и модификации предрасполагающих к ожирению факторов еще в раннем возрасте очень важно участие врачей-педиатров. Только в далеком будущем для профилактики ожирения появится возможность изменять поврежденные гены, предрасполагающие к его развитию, методом рекомбинантной технологии. То же относится и к появлению новых препаратов, индивидуально подобранных для каждого больного с целью изменения тех или иных нарушений в регуляции аппетита и приема пищи. В настоящее время следует объединить усилия властей, образовательных и медицинских учреждений, представителей пищевой промышленности, спортивных клубов, центров, стадионов для проведения программы по профилактике и борьбы с ожирением.

Связь ожирения с сопутствующими заболеваниями очевидна. Но не только сопутствующие заболевания увеличивают смертность и инвалидизацию пациентов, но и само ожирение как таковое ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. При ИМТ = 25–28,9 кг/м²

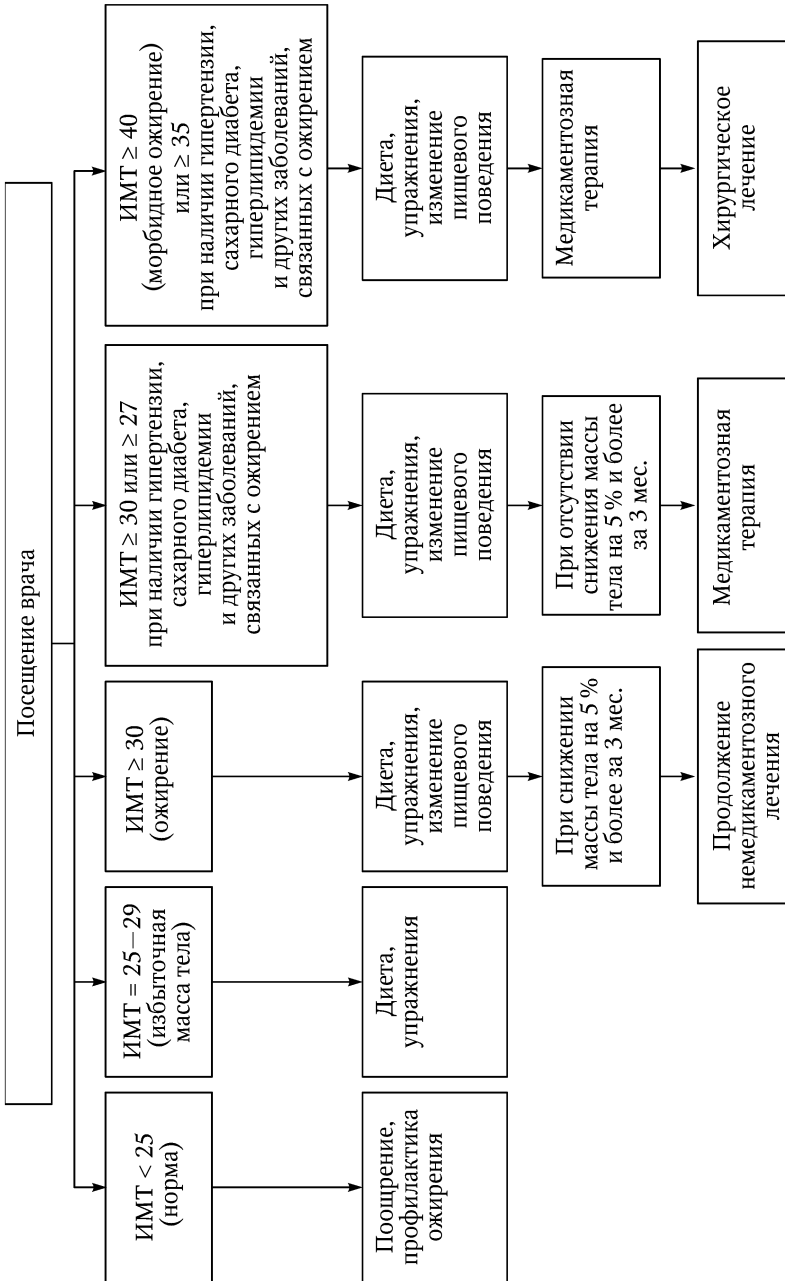


Рис. 6.1. Алгоритм лечения избыточной массы тела и ожирения

относительный риск развития ИБС у данного пациента составляет 1,72. Риск прогрессивно повышается при увеличении ИМТ. Поэтому при ИМТ > 33 кг/м² относительный риск — 3,44. Те же тенденции сохраняются в отношении ожирения и инсульта или ожирения и сердечной недостаточности. Показано, что ожирение связано с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 4 раза и от онкологических заболеваний в 2 раза. Нередко ожирение может привести к нарушению репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Особенно высокий риск развития сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, отмечается у лиц с абдоминальным типом ожирения. Появление и прогрессирование связанных с ожирением заболеваний может приводить к снижению трудоспособности, инвалидности, преждевременной смертности. У пациентов с морбидным ожирением продолжительность жизни сокращается на 7–10 лет, а смертность от разных причин увеличивается в 6–12 раз (Uwaifo G. I. [et al.], 2002).

Литература

Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб., 1999. — С. 356.

Бессенен Д. Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. профилактика, диагностика и лечение. — М.: Бином, 2004. — 239 с.

Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Бабенко А. Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1998. — № 4. — С. 43–48; 1998. — № 5. — С. 34–36.

Вознесенская Т. Г., Сафонова В. А., Платонова Н. М. Нарушение пищевого поведения и коморбидные симптомы при ожирении и методы их корреляции // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, № 12. — 2000. — С. 49–52.

Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: Медпрактика-М., 2002. — 182 с.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 597–619.

Мазуров В. И., Ворохобина Н. В., Барановский А. Ю., Волкова Е. А. Ожирение: этиология, патогенез, клиника и лечение // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. — 2005. — Т. 2. — № 2. — С. 3–19.

Ожирение / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004. — С. 21.

Ожирение: руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. — СПб., 2003. — 519 с.

Соловьева А. Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства / под ред. А. М. Вейна. — М.: МИА, 2000. — С. 500–514.

ISBN 978-5-299-00363-5



9 785299 003635