

Т.В. Мохорт
З.В. Забаровская
А.П. Шепелькевич

Клиническая эндокринология

*Допущено
Министерством образования
Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для студентов учреждений
высшего образования
по специальности «Лечебное дело»*



Минск
«Вышэйшая школа»
2013

УДК 616.43/.47(075.8)
ББК 54.15я73
М86

Рецензенты: 1-я кафедра внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»; профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» кандидат медицинских наук *А.Н. Окороков*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства

Мохорт, Т.В.

М86 Клиническая эндокринология : учеб. пособие / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. – Минск : Выш. шк., 2013. – 415 с.: ил.
ISBN 978-985-06-2305-8.

Изложены основы клинической эндокринологии. Включены материалы по этиологии, патогенезу, симптоматологии, диагностике, дифференциальной диагностике, принципам лечения и профилактики заболеваний эндокринной системы.

Для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело». Будет полезно студентам специальностей «Медико-психологическое дело» и «Медико-диагностическое дело», а также клиническим ординаторам, инженерам, эндокринологам и врачам других специальностей.

УДК 616.43/.47(075.8)
ББК 54.15я73

ISBN 978-985-06-2305-8

© Мохорт Т.В., Забаровская З.В.,
Шепелькевич А.П., 2013
© Оформление. УП «Издательство
“Вышэйшая школа”», 2013

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эндокринология занимает важное место в формировании клинического мышления врача, что обусловлено, с одной стороны, распространенностью заболеваний эндокринной системы (тиреоидная патология и сахарный диабет), с другой – влиянием эндокринопатий на различные органы и системы. Трудно определить, в какой области медицины специалисты не сталкиваются с патологией эндокринной системы, поэтому базовые знания по эндокринологии необходимы врачам различных специальностей.

Масштабность исследований и открытий в эндокринологии, приводящих к разработке новых технологий диагностики и лечения эндокринных заболеваний, определяет актуальность новых изданий, основанных на фактах, которые представляются доказательными в настоящий момент.

Понимая необходимость знания особенностей формирования, развития и функционирования эндокринной системы, авторы работали над учебным пособием с уверенностью в том, что у студентов имеются основные знания по анатомии, биохимии, физиологии и патофизиологии эндокринной системы. В пособии изложены основы клинической эндокринологии с позиций практических аспектов диагностики и лечения наиболее распространенных эндокринных заболеваний. При написании пособия учитывалась принятая в эндокринологии практика представления нарушений функции желез эндокринной системы, являющихся причиной нескольких заболеваний и сопровождающихся однотипной клинической картиной по синдромам.

При рассмотрении сахарного диабета приведены классификация, методы диагностики, особенности клинических проявлений различных форм заболевания, сведения по острым и хроническим его осложнениям, лечебные подходы. С учетом значимости хронических осложнений сахарного диабета, их влияния на качество и продолжительность жизни, особое внимание уделено их диагностике, профилактике и лечению.

В книге рассмотрены традиционно изучаемые заболевания эндокринной системы (болезни гипоталамо-гипофизарной системы, житовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников). Наиболее значимым заболеванием эндокринной

системы является сахарный диабет, которому отведено доминирующее место. Наряду с традиционными разделами эндокринологии включены материалы по этиологии, патогенезу, симптоматологии, диагностике, дифференциальной диагностике, принципам лечения и профилактики редко встречающихся заболеваний эндокринной системы (опухоли эндокринной части поджелудочной железы, заболевания половых желез, синдромы множественных эндокринных неоплазий и полиэндокринных дефицитов, ожирение).

При подготовке учебного пособия авторы базировались на многолетнем опыте лечебной и преподавательской работы. Хотелось создать обоснованное, достаточно краткое пособие для студентов учреждений высшего медицинского образования, используя принципы доказательной медицины для определения диагностической и лечебной тактики. Для облегчения диагностики эндокринопатий в книге приведены функциональные тесты, предназначенные для оценки состояния эндокринных функций.

Авторы считают своим долгом выразить благодарность коллегам, работающим не только на кафедре эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета, но и на клинических базах кафедры: 10-й городской клинической больницы Минска, Минского городского эндокринологического диспансера, Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения и Минского городского клинического онкологического диспансера, за помощь в подготовке материалов учебного пособия. Особая признательность рецензентам – профессору А.Н. Окорокову и доценту Л.В. Никоновой за внимательный анализ рукописи, принципиальные замечания и комментарии.

Авторы надеются, что учебное пособие займет свое место в системе вузовской подготовки врачей, библиотеках медицинских университетов и медицинских учреждений и, самое главное, в личных библиотеках будущих врачей.

Все отзывы и пожелания, которые авторы примут с вниманием и благодарностью, просьба направлять по адресу: издательство «Вышэйшая школа», пр. Победителей, 11, 220048, Минск.

Авторы

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АГПП-1	– агонисты рецептора глюкагонподобного пептида-1
АД	– артериальное давление
АДГ	– антидиуретический гормон
АИО	– аутоиммунная орбитопатия (офтальмопатия)
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АЛТ	– аланиновая трансаминаза
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АРП	– активность ренина плазмы
АСТ	– аспарагиновая трансфераза
АТ рец. ТТГ	– антитела к рецептору тиреотропного гормона
АТ ТГ	– антитела к тиреоглобулину
АТ ТПО	– антитела к тиреоидной пероксидазе
АТФ	– аденозинтрифосфат
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
ВАД	– возрастной андрогенный дефицит
ВДКН	– врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	– вазоактивный интестинальный пептид
ГипоПТ	– гипопаратиреоз
ГЛП 1	– глюкагон подобный пептид 1
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГАП	– глюкагонподобный пептид
ГПТ	– гиперпаратиреоз
ГР	– гормон роста
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДГТ	– дигидротестостерон
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон сульфат
ДДТ	– дихлордифенилтрихлорметилметан
ДКА	– диабетический кетоацидоз
ДН	– диабетическая нейропатия
ДНеф	– диабетическая нефропатия
ДПП-4	– дипептидил-пептидаза-4
ДР	– диабетическая ретинопатия

ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИТ	– инсулинотерапия
ИФР	– инсулиновый фактор роста
ИФР-СБ-3	– связывающий белок-3 инсулинового фактора роста
КРГ	– кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ	– компьютерная томография
КС	– климактерический синдром
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
ЛГ	– лютеотропный гормон
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНВ	– липопротеиды низкой плотности
МПК	– минеральная плотность кости
МРТ	– магниторезонансная томография
MSG	– меланоцистостимулирующий гормон
МЭН	– множественная эндокринная неоплазия
НГТош	– нарушение гликемии натощак
НД	– несахарный диабет
НДС	– нейропатический дисфункциональный счет
НПХ	– нейтральный протамин Хагедорна
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	– оральная глюкозотолерантная проба
ОП	– осмолярность плазмы
ОХ	– общий холестерин
ПГПТ	– первичный гиперпаратиреоз
ПИФ	– пролактин-ингибирующий фактор
ПРФ	– пролактин-рилизинг-фактор
ПТГ	– паратгормон
ПЩЖ	– паращитовидные железы
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
св. Т ₃	– свободный трийодтиронин
св. Т ₄	– свободный тироксин
св. Тест	– свободный тестостерон
СД	– сахарный диабет

СД1	– сахарный диабет 1-го типа
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СДС	– синдром диабетической стопы
СЗЭ	– синдром Золлингера – Эллисона
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– сульфомилмочевина
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПЗ	– синдром полиэндокринных заболеваний
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СССГ	– секс-стероид-связывающий гормон
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тироксин
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	– триглицериды
ТЗД	– тиозолидиндионы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ХЕ	– хлебная единица
ХЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма

1. ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Синдром «пустого» турецкого седла

Синдром «пустого» турецкого седла – недостаточность диафрагмы турецкого седла, сопровождающаяся пролабированием супраселлярной цистерны в полость турецкого седла, деформацией (распластыванием) гипофиза.

Этиология и патогенез. Причинами «пустого» турецкого седла могут быть:

- врожденные нарушения формирования диафрагмы турецкого седла (интраселлярный арахноидальный дивертикул, интраселлярная киста, интраселлярная субарахноидальная грыжа);
- инфекционные заболевания с развитием воспалительного процесса в гипоталамо-гипофизарной области;
- местные и общие нарушения кровообращения;
- ятрогенные влияния (лучевая терапия, хирургические вмешательства, длительный прием агонистов дофамина, оральных контрацептивов или неадекватной дозы заместительной гормональной терапии различных видов);
- опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны;
- длительно некомпенсированные гипофункции периферических эндокринных желез.

При развитии синдрома имеют значение наследственность (неполноценность соединительной ткани), аутоиммунные патологические процессы (аутоиммунный гипофизит) и некоторые физиологические процессы (беременность, менопауза). Выделяют *первичную* и *вторичную* (т.е. развившуюся после хирургического вмешательства, лучевой терапии и лекарственного лечения) *недостаточность* диафрагмы турецкого седла.

Патогенетический механизм формирования первичного синдрома «пустого» турецкого седла обусловлен его анатомическими особенностями и недостаточностью диафрагмы с увеличением отверстия, последующими изменениями структуры субарахноидального пространства, уплощением и прижатием гипофиза к стенкам турецкого седла. Объем sellarной ямки увеличивается, и происходит частичное или полное

заполнение ее ликвором. Недостаточность sellарной диафрагмы усугубляется повышением внутричерепного давления различной этиологии, спонтанными некрозами опухолей гипофиза, кистами гипофиза, физиологической (многократные беременности, длительная лактация) или патологической (длительный прием контрацептивов, неадекватной дозы заместительной гормональной терапии различных видов) гиперплазией гипофиза.

Клиническая картина. Клинические проявления включают эндокринные нарушения, обусловленные изменением функции гипофиза (компрессия секреторных клеток, сдавление ножки с нарушением гипоталамической регуляции), а также неврологические и нейроофтальмологические нарушения, обусловленные вовлечением в патологический процесс гипоталамической зоны, проводящих путей и нервов, нарушением ликворооттока.

Эндокринные нарушения выявляются приблизительно у 50% пациентов в виде изменений функциональной активности тропных гормонов гипофиза – пролактина, соматотропного гормона, или гормона роста (ГР), аденокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), реже лютеотропного гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ), вплоть до пангипопитуитаризма. Следует отметить, что в большинстве случаев степень дефицита тропных гормонов соответствует уровню субклинических проявлений патологических процессов и не имеет яркой клинической симптоматики.

Наиболее часто регистрируется умеренная гиперпролактинемия, сопровождающаяся снижением уровней ЛГ и ФСГ с проявлениями синдрома персистирующей галактореи-амеи-нореи и гипогонадизма. Уровень пролактина может незначительно превышать нормальные значения и не вызывать нарушений половой функции. Синдром «пустого» турецкого седла может сопровождаться снижением базальной и стимулированной секреции ГР с различными проявлениями в зависимости от возраста. Вторичный гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ имеет скудные проявления, так как степень выявляемых нарушений в большинстве случаев имеет субклинический характер. При первичном длительно некомпенсированном гипотиреозе может развиваться компенсаторная аденома гипофиза, сопровождающаяся синдромом «пустого» турецкого седла.

Вторичный гипогонадизм характеризуется нарушением фертильности вследствие олиго- или аменореи у женщин либо снижения либидо и олигоспермии у мужчин. В детском возрасте отмечается нарушение своевременного полового развития. Нарушение продукции АКТГ сопровождается вторичным гипокортицизмом. В то же время описаны случаи гиперкортицизма с характерной развернутой клинической симптоматикой. Возможно развитие дефицита вазопрессина с симптоматикой несахарного диабета – первичной полиурией.

Нейроофтальмологические признаки не абсолютно специфичны, хотя частота их регистрации превышает частоту регистрации эндокринных нарушений. Проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) включают: упорные головные боли (цефалгический синдром), вызванные повышением внутричерепного давления и в большинстве случаев являющиеся причиной углубленного обследования пациента; утомляемость, слезливость, снижение памяти, работоспособности (цереброастенический синдром); головокружение, неуверенность походки (вестибулярный синдром). Возможны вегетативные нарушения – тахикардия, нарушения пототделения, лабильность пульса и артериального давления (АД), боли в животе и изменения стула. Редкий симптом – ликворея (ринорея). Зрительные нарушения могут проявляться снижением остроты зрения, нарушением (сужением) полей зрения, светобоязнью. В большинстве случаев зрительные нарушения – следствие провисания хиазмы в зону турецкого седла, а также сосудистых нарушений или хирургических вмешательств.

Ранние признаки «пустого» турецкого седла не дифференцируются, что обусловлено, с одной стороны, широким спектром клинических проявлений, с другой – субклиническим течением патологических процессов. Следует помнить, что «пустое» турецкое седло выявляется чаще у женщин в возрасте после 40 лет и ассоциировано с ожирением.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливается по результатам магниторезонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), которые проводятся с целью обследования при упорных головных болях либо для топической диагностики опухолей гипофиза при наличии соответствующей симптоматики. При МРТ в полости турецкого седла определяется зона низкоинтенсивного сигнала, соответствующего наличию жидкости.

Дифференциальная диагностика проводится с нейроинфекциями, опухолями хиазмально-селлярной зоны, первичными поражениями периферических эндокринных желез. Доказательные критерии – результаты томографических исследований.

Дополнительные диагностические исследования заключаются в определении базальных уровней гормонов (пролактин, свободный тироксин (св.Т₄), ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, кортизол). Исследуется также суточный диурез, относительная плотность мочи и осмолярность плазмы. Проводятся функциональные пробы в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Лечение. Тактика лечения определяется характеристикой основного заболевания и клинического синдрома (гиперпролактинемический гипогонадизм, гипотиреоз, несахарный диабет и др.). При наличии нейроофтальмологических симптомов или выраженного повышения внутричерепного давления тактика лечения определяется нейрохирургом и неврологом. Роль эндокринолога заключается в адекватной коррекции гормональных расстройств.

1.2. Гипопитуитаризм

1.2.1. Генерализованный гипопитуитаризм

Генерализованный, или **тотальный**, **гипопитуитаризм** – синдром эндокринного дефицита, обусловленный потерей функции передней доли гипофиза.

Этиология и патогенез. Причины снижения функции гипофиза указаны ниже:

Причины, непосредственно связанные с гипофизом (*первичный гипопитуитаризм*):

- опухоли гипофиза – аденомы, краниофарингеомы;
- инфаркт, или ишемический некроз, ткани гипофиза – геморрагический инфаркт (паралич гипофиза, или питуитарная апоплексия), шок (особенно послеродовый синдром Шихана (Sheehan), сосудистый тромбоз, или аневризма, особенно внутренней сонной артерии);
- инфекционно-воспалительные процессы – менингиты (туберкулезные, бактериальные, грибковые, малярийной этиологии), абсцессы гипофиза, саркоидоз;

- инфилтративные процессы – гемохроматоз, гистиоцитоз (болезнь Hand – Schüller – Christian);

- идиопатический (изолированный или множественный) нейрогормональный дефицит;

- ятрогенные причины – лучевая терапия, хирургическое лечение;

- аутоиммунная дисфункция гипофиза (лимфоцитарный гипофизит).

Причины, обусловленные патологией гипоталамуса (*вторичный гипопитуитаризм*):

- опухоли гипоталамуса – эпидендиомы, менингиомы, опухолевые метастазы, пинеаломы;

- воспалительные процессы (саркоидоз);

- изолированный или множественный нейрогормональный дефицит гипоталамуса;

- хирургическое вмешательство на ножке гипофиза;

- травма головы (иногда ассоциированная с переломами основания черепа).

Патогенез обусловлен причиной патологии, выраженностью дефицита гормонов гипофиза и степенью вовлечения в патологический процесс различных видов клеток гипофиза. В первую очередь снижается количество гонадотропинов, затем последовательно ГР, ТТГ, АКТГ. Дефицит АДГ наиболее характерен для повреждения ножки гипофиза и гипоталамуса. Функция всех нейроэндокринных периферических желез-мишеней снижается в условиях тотального дефицита гормонов гипофиза (пангипопитуитаризм).

Клиническая картина. Клинические признаки и симптомы зависят от причины, вызвавшей данную патологию, и выраженности дефицита гормонов гипофиза, а также возраста манифестации заболевания.

Дефицит секреции ЛГ и ФСГ у детей приводит к задержке полового развития; у женщин в пременопаузальном периоде развивается аменорея, снижение либидо, наблюдается исчезновение вторичных половых признаков и бесплодие; у мужчин – эректильная дисфункция, атрофия тестикул, исчезновение вторичных половых признаков, снижение либидо и сперматогенеза с последующим бесплодием. Дефицит ГР у детей сопровождается снижением скорости линейного роста, у взрослых он может способствовать развитию повышенной утомляемости, сопровождается атрофией мышц,

спланхомикрией, снижением костной массы, но обычно протекает олигосимптомно. Недостаточность секреции ГР может быть причиной гипогликемических реакций, анемии, прироста массы тела за счет жировой ткани. Недостаточность ТТГ приводит к гипотиреозу с характерной симптоматикой и проявляется развитием типичной, но не ярко выраженной симптоматикой. В детском возрасте гипотиреоз обуславливает задержку физического и психического развития. Дефицит АКТГ приводит к снижению функции надпочечников и появлению соответствующей симптоматики вторичного гипокортицизма. Отличительная черта вторичного гипокортицизма – отсутствие гиперпигментации, характерной для первичной надпочечниковой недостаточности. Повреждения гипоталамуса, результатом которых является гипопитуитаризм, могут приводить к нарушению центра контроля аппетита, проявляясь синдромом, схожим с нервной анорексией.

Нарастание симптоматики гипопитуитаризма определяется особенностью развития патологического процесса (одномоментное массивное кровотечение и постепенный рост опухоли) и его распространенностью (тотальное или парциальное поражение гипофиза).

Одна из форм гипопитуитаризма – синдром Шихена, который развивается у женщин в послеродовом периоде вследствие некроза гипофиза в результате гиповолемии и шока, внезапно развившегося в периоде родов. После родов у женщин не наступает лактация, не восстанавливается менструальная функция, появляется повышенная утомляемость, происходит выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Поскольку клинические признаки неспецифичны, диагноз должен быть подтвержден лабораторно. Предположение о дисфункции гипофиза может быть высказано по наличию у пациента клинических признаков неврогенной анорексии, хронических заболеваний печени, миопатий различной природы, множественной аутоиммунной патологии эндокринных желез (табл. 1.1) и патологии эндокринных органов, особенно при снижении функции более чем одного эндокринного органа одновременно. Больные пониженного или нормального питания, кожа бледная, истонченная, сухая; резко выражена мышечная слабость;

в большинстве случаев наблюдаются артериальная гипотензия с возможными ортостатическими коллапсами, брадикардия, диспептические расстройства, остеопения и остеопороз, выражены признаки гипогонадизма.

Таблица 1.1. Основные отличия некоторых патологических состояний от гипопитуитаризма

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Неврогенная анорексия (anorexia nervosa)	Чаще болеют женщины. Сопровождается кахексией, патологической настроенностью на прием пищи, неадекватностью оценки своего состояния, сохранностью вторичных половых признаков, за исключением аменореи, повышенными базальными уровнями СТГ и кортизола
Алкогольное поражение печени или гемохроматоз	Верифицированное заболевание печени. Возможно развитие гипогонадизма
Полиэндокринный аутоиммунный синдром	Соответствующие уровни гормонов гипофиза

При проведении обследования необходимо доказать наличие структурной патологии гипофиза и нейрогормонального дефицита. Для визуализации гипофиза проводится КТ (с высокой степенью разрешения) или МРТ, выполненные с использованием контрастных веществ по специальным методикам. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) в широкой клинической практике выполняется редко. При невозможности проведения современного нейрорадиологического обследования используют простую конусную боковую краниографию турецкого седла, с помощью которой можно обнаружить макроаденому гипофиза диаметром более 10 мм. Ангиография сосудов головного мозга выполняется при подозрении на наличие параселлярных сосудистых аномалий или аневризм.

С целью подтверждения нейрогормонального дефицита используются тесты для оценки функции щитовидной железы (ЩЖ) и надпочечников (т.е. уровней ТТГ и АКТГ, так как гипотиреоз и гипокортицизм требуют пожизненной заместительной терапии). В случае генерализованного гипопитуитаризма уровни св.Т₄ и ТТГ низкие, возможно снижение уровня св.Т₄ при сохранении нормального уровня ТТГ. Для выявления гипоталамической патологии может быть использован

тест с внутривенным введением синтетического тиротропин-рилизинг-гормона (ТРГ). Задержка подъема содержания ТТГ характерна для гипоталамического уровня поражения.

Уровни сывороточного кортизола не являются достоверным критерием выявления вторичного поражения надпочечников, поэтому возможно использование функциональных проб для оценки резерва АКТГ (а также ГР и пролактина), имеющих различную чувствительность (тест толерантности к инсулину, тесты с АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ)). Всегда оценивают уровень пролактина, который превышает нормальные значения в случае наличия макроаденомы гипофиза, причем даже тогда, когда опухолевые клетки и не продуцируют пролактин. Причинами гиперпролактинемии в таких случаях являются компрессия ножки гипофиза и замедление поступления пролактин-ингибирующего фактора, т.е. допамина.

Для оценки гонадотропной функции гипофиза проводят оценку базальных и стимулированных уровней ЛГ и ФСГ. Оценку соматотропной функции гипофиза не рекомендуется проводить у взрослых, если не планируется назначение терапии ГР (например, в случае необъяснимого снижения мышечной силы и качества жизни у пациентов с гипопитуитаризмом, которым в этой ситуации назначается полная заместительная терапия). Дефицит ГР подозревается в том случае, если у пациента присутствует дефицит двух и более гормонов гипофиза. В связи с пульсирующей секрецией ГР в течение суток и влияния других факторов для оценки соматотропной функции гипофиза либо проводят неоднократное исследование в течение суток с оценкой среднесуточного уровня ГР, либо используют определение инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), уровень которого отражает содержание ГР в крови.

Лечение. Оно заключается в назначении заместительной терапии соответствующих эндокринных желез, функция которых снижена (патогенетическая терапия). Обязательной заместительной терапией является терапия гипокортицизма. Практически всегда при выявлении гипотиреоза инициируется терапия левотироксином (который назначается после достижения компенсации проявлений гипокортицизма). Целесообразность лечения гипогонадизма определяется возрастом пациента и его потребностями. Дефицит ГР должен быть обяза-

тельно компенсирован у детей. Взрослым в возрасте до 50 лет включительно дефицит ГР лечат рекомбинантным ГР человека, который назначают в низкой дозе (0,15–0,3 мг/кг/сут).

В ряде случаев патогенетическая терапия может быть дополнена этиотропным подходом к лечению. Например, если гипопитуитаризм обусловлен опухолью гипофиза, то вместе с заместительной гормональной терапией рекомендуется адекватное лечение опухоли. При развитии апоплексии гипофиза оправдано проведение неотложного хирургического лечения в том случае, если визуализируются патологические участки либо внезапно развивается паралич глазодвигательных мышц, другие неврологические симптомы.

1.2.2. Изолированный дефицит гормонов гипофиза

Изолированный дефицит гормонов гипофиза является формой частичного гипопитуитаризма и развивается вследствие перечисленных ранее причин. Поскольку различные клетки аденогипофиза расположены в непосредственной близости друг от друга, вероятность изолированных дефектов продукции гормонов передней доли гипофиза относительно невелика. В то же время избирательный дефицит гормонов гипофиза может быть ранним сигналом развития серьезной патологии гипофиза.

Правила обследования пациентов с подозрением на изолированный дефицит гормонов гипофиза включают:

- подтверждение нарушения функции искомого гормона;
- исключение нарушений функций других гормонов гипофиза с использованием нагрузочных (провокационных или стимуляционных) тестов;
- визуализацию области гипофиза;
- обследование для выявления других причин нарушения функции гипофиза.

Изолированный дефицит гормона роста, или соматотропная недостаточность, – наиболее часто встречающаяся форма изолированного дефицита гормонов передней доли гипофиза. Абсолютная или относительная недостаточность ГР – гипосоматотропизм – сопровождается в детском возрасте отставанием в росте (гипофизарный нанизм), у взрослых – выраженными метаболическими нарушениями.

Этиология и патогенез. Дефицит ГР может быть врожденным и приобретенным, абсолютным и относительным, органическим и идиопатическим. Гипосоматотропизм может

быть наследственным, т.е. обусловленным различными генетическими нарушениями. Чаще всего это случаи аутосомно-доминантного наследования полного дефицита ГР, связанного с повреждением структурного гена. Он может быть также следствием воздействия факторов, способных инициировать развитие гипопитуитаризма. Врожденный и приобретенный дефицит ГР, развивающийся вследствие перечисленных выше причин, является абсолютным. Относительный дефицит ГР развивается при наличии генетических нарушений и выработки биологически неактивного ГР или резистентности к соматомедину, т.е. ИФР-1, а также вследствие патологии гена рецепторов ГР (синдром Ларона).

Согласно этиотропной классификации дефицита ГР выделяют ряд форм, указанных ниже.

I. Врожденная недостаточность ГР:

1) недостаточность секреции ГР:

а) идиопатическая, или спорадическая, форма:

- гипофизарная – изолированная недостаточность ГР; недостаточность ГР в сочетании с недостаточностью других гормонов; синдром разрыва ножки гипофиза;

- гипоталамическая изолированная недостаточность соматoliberина;

- психосоциальный нанизм, или эмоциональный депривационный синдром;

б) наследственная, или семейная, форма:

- тип 1А – делеция гена ГР, аутосомно-рецессивная форма;

- тип 1Б – аутосомно-рецессивная форма, сплайсинговая мутация;

- тип 2 – аутосомно-доминантная форма, сплайсинговая мутация;

- тип 3-Х – сцепленная, чаще доминантная, форма;

- пангипопитуитарная форма, обусловленная мутацией гена Pit-1;

2) семейный синдром высокого содержания соматотропин-связывающего белка;

3) дефект рецепторов к гормону роста (синдром Ларона);

4) недостаточность ИФР-1 (абсолютный дефицит ИФР-1 при нормальном уровне ИФР-2, карликовость африканских пигмеев, отсутствие рецепторов к ИФР-1, пострецепторный дефект действия ИФР-1).

Недостаточность ГР может быть обусловлена дефектами развития (анэнцефалия, отсутствие передней доли гипофиза, эктопия передней доли гипофиза, голопрозэнцефалия, гипоплазия зрительных нервов, заячья губа или волчья пасть).

II. Приобретенная недостаточность ГР:

1) опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны и других отделов головного мозга – краниофарингиома, герминома, гамартрома, глиома, саркома аденогипофиза (фибросаркома, остеосаркома) и др.;

2) травмы – родовая, черепно-мозговая, хирургическая;

3) сосудистая патология – аневризмы внутренней сонной артерии и сосудов гипофиза, ангиомы, инфаркт гипофиза);

4) инфильтративные заболевания – гистиоцитоз, туберкулез, сифилис, аутоиммунный гипофизит, саркоидоз;

5) при лучевой терапии – лейкемии, ретинобластомы, другие опухоли головы и шеи;

6) токсические влияния – химиотерапия опухолей;

7) патология мозга – супраселлярные арахноидальные кисты, синдром «пустого» турецкого седла, гидроцефалия, инфекции.

Патогенез недостаточности ГР обусловлен дефицитом его действия на уровне тканей и эффектов соматомединов (ИФР-1 и ИФР-2), определяющих линейный рост, рост органов, тканей и другие метаболические эффекты.

Клиническая картина. Дефицит ГР у детей проявляется отставанием линейного роста. При врожденной патологии отставание роста начинается с пренатального периода. При классическом варианте дефицита ГР дети рождаются с нормальной массой и длиной тела, а отставание роста отмечается с 2–4-летнего возраста или позже и характеризуется сохранением нормальных пропорций тела. Достаточно часто в анамнезе имеются указания на наличие перинатальной патологии (более длительная желтуха, гипогликемия, асфиксия и др.). К моменту установления диагноза рост ребенка на три и более стандартных отклонения ниже среднего роста в популяции для хронологического возраста. Скорость роста у больных с недостаточностью ГР также резко снижена и не превышает 3–4 см в год (в норме 7–8 см в год). Умственное развитие при дефиците ГР не нарушается.

У взрослых дефицит ГР характеризуется уменьшением мышечной массы вследствие гипо- и атрофии мышц с развитием мышечной слабости и снижением выносливости, формированием висцерального ожирения. Одновременно снижается минерализация костной ткани с развитием остеопении и остеопороза, повышением риска переломов. У пациентов

с дефицитом ГР развивается артериальная гипотензия, миокардиодистрофия, сопровождающаяся снижением сердечного выброса, ухудшается переносимость физических и эмоциональных нагрузок, повышается риск развития тревожных или депрессивных состояний, нарушается память. У мужчин отмечается снижение потенции. Перечисленные факторы приводят к ухудшению качества жизни и могут сопровождаться социальной изоляцией больного.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз дефицита ГР устанавливается по клиническим признакам на основании данных анамнеза и по результатам лабораторного исследования. Для верификации причины заболевания проводятся дополнительные диагностические тесты.

Лабораторным подтверждением диагноза служат снижение базального уровня ГР, колебаний уровня ГР в течение суток. Для получения доказательной основы проводятся функциональные пробы с различными стимуляторами (инсулином, аргинином, клонидином, глюкагоном, L-допа, пиридостигмином), а также снижение уровня ИФР-1 и связывающего его белка (ИФР-СБ-3). Считается, что определение ИФР-СБ-3 – наиболее точный метод диагностики дефицита ГР.

Проведение дифференциального диагноза осуществляется в три этапа:

- 1) доказательство снижения секреции ГР;
- 2) определение отсутствия нарушений секреции других тропных гормонов гипофиза;
- 3) верификация причины дефицита ГР (визуализация гипофиза, анамнез и т.д.).

Для диагностики недостаточности секреции ГР проводится не менее двух нагрузочных проб.

Недостаточность секреции ГР дифференцируют: с задержкой и нарушениями роста, вызванными задержкой полового развития; хромосомными болезнями (синдром трисомии, агенезия и дисгенезия гонад, синдром Шерешевского – Тернера (Turner) и др.); нарушениями формирования костей (ахондроплазия, гипохондроплазия и др.); эндокринными нарушениями (первичный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, сахарный диабет 1-го типа и др.); соматогенно обусловленной задержкой роста (при заболеваниях печени и хронической болезни почек (ХБП), дефиците поступления с пищей белка); психосоциальным (депривационным) нанизмом (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Основные отличия некоторых патологических состояний, сопровождающихся нарушениями роста

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Синдром Шерешевского – Тернера (моносомия по X-хромосоме)	Отставание в физическом развитии с рождения или в период полового созревания. Для доношенных новорожденных характерны малые длина (42–48 см) и масса тела (2500–2800 г и менее). Характерны избыток кожи на шее и другие пороки развития, особенно костно-суставной и сердечно-сосудистой систем, «лицо сфинкса», лимфостаз, задержка психического и речевого развития. Рост больных не превышает 135–145 см, масса тела часто избыточна
Хондропатии	Возникают в участках роста костной ткани или в конечной части длинной трубчатой кости. Характеризуются нарушениями пропорциональности тела
Врожденный гипотиреоз	Признаки гипотиреоза (кроме нарушения скорости роста, отмечаемой с рождения, нарушения речи, сна, сухость кожи, слизистый отек, запоры, задержка полового развития). Нарушение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов
Хроническая почечная недостаточность	Признаки ХБП (азотемия, диспротеинемия и др.)
Психосоциальный нанизм	В анамнезе – указания на наличие психосоциального фактора – дефицита внимания. Характерны отставание в росте, задержка полового развития, особенности пищевого поведения, транзиторное снижение секреции СТГ и других гормонов роста

Лечение. Проводится синтетическим рекомбинантным ГР человека (соматотропином). Лечебная доза определяется возрастом пациента и ответом на лечение. У детей доза составляет 0,7–1 мг/м²/сут или 0,025–0,035 мг/кг/сут ежедневно в вечернее время и обеспечивает увеличение скорости роста до 8–12 см в год. При нарушении роста у девочек с дисгенезией гонад (синдром Шерешевского – Тернера) препарат назначают подкожно в дозе из расчета 1,4 мг/м²/сут или 0,045–0,05 мг/кг/сут. При задержке роста, вызванной соматической патологией, например ХБП, рекомендуемая доза составляет 1,4 мг/м²/сут или 0,045–0,05 мг/кг/сут. Длительность лечения определяется причиной патологии, однако с учетом сохранения дефицита ГР после достижения целевых показателей роста рекомендуется продолжать терапию. У взрослых сомато-

тропин назначают в низкой дозе (0,15–0,3 мг/сут) с контролем эффективности по уровню ИФР-1. Побочные эффекты лечения (артралгии, периферические отеки, миалгии, парестезии) в большинстве случаев не приводят к отмене терапии, сопровождающейся существенным улучшением качества жизни. В случаях, когда проявления дефицита ГР обусловлены нарушениями чувствительности к ГР, лечение препаратами ГР неэффективно.

Изолированный дефицит гонадотропинов проявляется гипогонадизмом и встречается как у мужчин, так и у женщин. Как правило, у пациентов наблюдается евнухоидное телосложение и нарушение развития вторичных половых признаков. Хотя большинство случаев гипогонадотропного гипогонадизма включают дефицит и ЛГ, и ФСГ, редко нарушается секреция лишь одного из них. Дифференциально-диагностическим признаком первичного поражения гонад является повышение уровней ЛГ и ФСГ. Одна из форм гонадотропной недостаточности – синдром Каллмана (Kallmann), который проявляется недостаточностью гонадотропин-рилизинг-гормона, средними дефектами лицевого черепа, включающими и расщепление верхней или нижней губы и нёба, anosмией и потерей цветового зрения.

Изолированный дефицит гонадотропинов должен быть дифференцирован с вторичной гипогонадотропной аменореей, развивающейся в результате физических перегрузок, нарушений диеты или нервно-психического стресса.

Изолированный дефицит АКТГ встречается редко. Клинические проявления включают слабость, гипогликемические реакции, потерю массы тела, уменьшение оволосения в подмышечных впадинах и на лобке. Лабораторным подтверждением диагноза является снижение уровней АКТГ и глюкокортикостероидов (ГКС) в плазме крови и моче. Эти уровни возвращаются к норме только при использовании АКТГ. Лечение заключается в заместительной терапии кортизолом, как и в случае первичного гипокортицизма.

Изолированный дефицит ТТГ характеризуется развитием клинических признаков гипотиреоза. При этом уровень ТТГ снижен или находится в пределах низконормальных значений, а уровни свободных фракций тиреоидных гормонов снижены. Диагноз может быть подтвержден стимуляционным тестом. Лечение заключается в использовании заместительной терапии левотироксином натрия.

Изолированный дефицит пролактина регистрируется редко, в основном у женщин с прекратившейся лактацией в послеродовом периоде. Регистрируются низкие уровни пролактина, которые не увеличиваются после стимуляции ТРГ. Назначение пролактина в качестве заместительной терапии не используется.

1.3. Синдром гиперсоматотропизма

Синдром гиперсоматотропизма – это синдром гиперсекреции ГР, почти всегда являющейся следствием развития аденомы гипофиза.

В случае избыточной секреции ГР до закрытия эпифизарных зон роста развивается *гигантизм* – увеличение роста выше нормальных физиологических значений, в частности выше 200 см у мужчин и выше 190 см у женщин. При развитии опухоли после закрытия зон роста развивается *акромегалия*, характеризующаяся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, мягких тканей и внутренних органов и нарушением метаболизма различных видов.

Смешанная форма имеет место при начале заболевания в детском возрасте и его прогрессировании после закрытия зон роста.

Этиология и патогенез. Наиболее частая причина заболевания – эозинофильная макроаденома (реже микроаденома) гипофиза с повышением секреции ГР. В большинстве случаев соматотропиномы – моноклональные опухоли соматотрофов, продуцирующие ГР.

Соматотропиномы могут содержать мутировавший протейн Gs, являющийся стимулятором аденилатциклазы. Клетки, содержащие мутантную форму белка Gs, способны секретировать ГР даже в случае отсутствия секреции соматолиберина. Редкими формами гипосоматотропизма являются опухоли, секретирующие рилизинг-фактор ГР, с локализацией карцином в легких, молочных железах, поджелудочной железе и яичниках. Соматотропинома может быть составной частью некоторых генетических синдромов (синдром Карней (Carney), семейная акромегалия) и синдрома множественных неоплазий типа 1 (МЭН-1). Наиболее редкие причины акромегалии и гигантизма – нарушения активности периферических

соматомединов, оказывающих прямое влияние на рост периферических тканей и внутренних органов, а также эктопическая продукция ГР карциномами.

Аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсоматотропизмом, могут быть источником продукции пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ и α -субъединицы.

Гормон роста является крупномолекулярным гормоном белковой природы, действие которого опосредовано соматомединами печени и реализуется на уровне клеток костного хряща, мышц и внутренних органов. Он оказывает анаболическое влияние на обмен белка: активирует транспорт аминокислот в клетки, включение их в белки митохондрий, микросом и ядер, содействуя гипертрофии органов и тканей, преимущественно мезенхимальных. Действие ГР на углеводный обмен заключается в активации распада гликогена, повышении активности инсулиназы печени, разрушающей инсулин, угнетении фермента гексокиназы, что может результироваться в развитие специфической формы сахарного диабета. Избыток ГР приводит к активации липолиза и торможению липогенеза, гиперкальциемии и гиперфосфатемии. С прогрессированием заболевания на фоне гипертрофии и пролиферации развиваются склеротические изменения в органах и тканях с постепенным нарастанием органной недостаточности. Длительная избыточная секреция ГР ассоциирована с повышением риска развития неопластических процессов различной локализации.

Клиническая картина. Симптоматика гиперсоматотропизма включает патологические синдромы, обусловленные непосредственным избытком ГР, внутричерепной гипертензией и компрессией черепно-мозговых нервов и области гипоталамуса, эндокринными расстройствами, вызванными вовлечением в патологический процесс нарушений функций других тропных гормонов. Клинические проявления зависят также от возраста манифестации заболевания. Гипофизарный гигантизм характеризуется увеличением скорости роста скелета в длину и предельно достижимого роста с небольшими деформациями костной ткани. Возможны развитие гипертрофии мягких тканей, задержка пубертата или гипогонадотропного гипогонадизма с формированием евнухоидного телосложения. Анаболическое действие ГР может создавать эффект увеличения силы, физической активности, работоспособности, но по мере прогрессирования заболевания развивается дегенерация мышечных волокон, нарушается кровоснабжение тка-

ней, анаболический эффект нивелируется, что приводит к нарастанию слабости.

При акромегалии гиперсекреция ГР начинается в возрасте между 20 и 40 годами, характеризуется изменением черт лица (увеличением скуловых костей, надбровных дуг) и разрастанием мягких тканей конечностей и лица (носа, губ, надбровных дуг, ушей), что вызывает необходимость увеличения размера одежды, аксессуаров (колец, перчаток) и обуви. Гипертрофия нижней челюсти ведет к формированию неправильного прикуса (прогнатизм) и увеличению межзубных промежутков (диастем). Гипертрофия потовых и сальных желез на фоне утолщения кожи приводит к уплотнению кожи, появлению глубоких складок, особенно на лице. Размер и функция потовых и сальных желез увеличиваются до такой степени, что пациенты часто жалуются на обильное потоотделение и неприятный запах тела.

Пролиферация хрящевой ткани гортани и компрессия возвратного нерва приводят к появлению низкого, охрипшего голоса, появляется синдром апноэ во сне. Начальная гипертрофия мышц сменяется миопатией, а гипертрофия хрящевой ткани приводит к развитию артропатий и артралгий. Пролиферация суставных хрящей является ранним клиническим признаком гиперсекреции ГР с возможным развитием их эрозии и некрозов. Часто суставная симптоматика прогрессирует и могут появляться дегенеративные артриты, приводящие к потере трудоспособности. Увеличение внутренних органов (спланхомегалия) не проявляется на начальных этапах заболевания, однако по мере прогрессирования патологии склеротические процессы и нарушение кровоснабжения органов приводят к формированию органной недостаточности. Развивается артериальная гипертензия (АГ), которая на фоне миокардиодистрофии (концентрическая гипертрофия миокарда сменяется дилатационной) увеличивает риск развития сердечной недостаточности. Из-за компрессии нервных стволов соседней соединительной тканью и развития эндоневрального фиброза часто развивается периферическая нейропатия.

При супраселлярном росте опухоли и механическом сдавлении области перекреста зрительных нервов могут наблюдаться битемпоральная гемианопсия нарушения зрения за счет отека и атрофии диска зрительного нерва, диплопия, нарушения обоняния, снижение слуха, птоз. Прогрессивный рост опухоли может вызвать симптомы внутричерепной ги-

пертензии (упорные головные боли, плохо поддающиеся лечению). Вовлечение в патологический процесс области гипоталамуса проявляется сонливостью, нарушениями терморегуляции, парестезиями.

Симптомы эндокринных нарушений: развитие нарушений толерантности к глюкозе (НТГ) вплоть до явного сахарного диабета; гипертрофические процессы в ЩЖ с формированием многоузлового зоба; симптомы гипопитуитаризма при прогрессивном росте аденомы гипофиза (в первую очередь дисфункция половых желез – нарушение менструального цикла у женщин или потенции у мужчин); гиперпластические процессы с развитием фиброзно-кистозной мастопатии, фибромиомы матки, поликистоза яичников у женщин или доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин; нарушение фосфорно-кальциевого обмена с развитием остеопении (гиперкальциурия и гиперфосфатемия); галакторея, ассоциированная с гиперпролактинемией или вследствие изолированной гиперсекреции ГР, так как стимулятором лактации является сам ГР; изменения липидного обмена с развитием стойкой дислипидемии.

Как правило, соматотропные аденомы гипофиза – доброкачественные образования. Злокачественный рост клинически проявляется быстрым нарастанием симптоматики. В редких случаях возможна спонтанная ремиссия заболевания, которую объясняют кровоизлиянием в опухоль гипофиза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз может основываться на характерной клинической симптоматике. Доказательным подтверждением диагноза служат:

1) результаты КТ, МРТ или рентгенографии черепа (обнаружение кортикальных утолщений, расширения фронтальных синусов и увеличения размеров и эрозии турецкого седла). Оптимальная методика визуализации – МРТ. На рентгенограмме кистей рук заметно утолщение концевых фаланг пальцев и гипертрофия мягких тканей;

2) лабораторные показатели:

- увеличение содержания ГР в крови более 5 нг/мл (норма 0,5–5,0 нг/мл) при неоднократных заборах крови в течение суток;

- повышение уровня ИФР-1 более 1,5 ЕД/л (норма 0,3–1,4 ЕД/л);

- функциональные пробы, проводимые в сомнительных случаях (оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы – ОГТТ), тест с ТТГ или ТРГ;

- повышение уровня рилизинг-фактора ГР (может быть проявлением эктопических источников его секреции – опухоли легких и поджелудочной железы).

Неспецифические лабораторные подтверждения диагноза – гиперкальциемия (более 3,0 ммоль/л), гиперфосфатемия (более 1,6 ммоль/л), нарушение ОГТТ к глюкозе или гипергликемия. Обязательным является осмотр окулиста с оценкой состояния глазного дна и цветной периметрией, так как для макроаденомы гипофиза характерны битемпоральная гемианопсия, застойные соски зрительных нервов. При уточнении степени поражения внутренних органов проводятся исследования, необходимые для подтверждения нарушений их размеров и функции (сонография ЩЖ, гонад, сердца; исследование уровней пролактина, ТТГ, половых и других гормонов).

Дифференциальная диагностика проводится с патологическими состояниями, характеризующимися костными деформациями (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета), изменениями внешности (гипотиреоз) и конституциональной высокорослости (табл. 1.3).

Таблица 1.3. Основные отличия некоторых патологических состояний от гиперсоматотропизма

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Гиперпаратиреоз	Наличие гиперкальциемии, кистозных изменений костной ткани, спонтанных переломов, нефрокальциноза, полидипсии при нормальных уровнях ГР и ИФР-1
Болезнь Педжета, или деформирующий остеоартроз	Отсутствие висцеромегалии, разрастания мягких тканей, размеров турецкого седла при нормальных уровнях ГР и ИФР-1
Гипотиреоз	При нормальных уровнях ГР и инсулинового фактора роста (ИФР-1) выявляются брадикардия, артериальная гипотензия, сухость кожных покровов, гипотермия
Конституциональная высокорослость	Высокий рост родителей, нормальное содержание ГР и физиологический ритм его секреции

Лечение. Направлено на устранение избыточной секреции ГР. Методы выбора – хирургическое лечение, лучевая терапия и медикаментозное лечение. При выявлении аденомы гипофиза методом первого выбора является хирургическое (трансфеноидальное или транскраниальное) удаление аденомы ги-

пофиза. Травматичность транскраниального вмешательства ограничивала его использование в течение долгого времени, однако разработанные методики трансфеноидальных хирургических вмешательств с использованием эндоскопической и микрохирургической техники позволили минимизировать возможные осложнения. Хирургическое удаление опухоли считается успешным только в том случае, если уровень ГР после проведения ОГТТ и уровень ИФР-1 нормализуются. Если один из них или оба отличаются от нормы, то, как правило, больной нуждается в дальнейшем лечении, включая повторные хирургические вмешательства. При неадекватном контроле уровня ГР риск летального исхода для пациента увеличивается в 2 раза.

Альтернативным методом лечения является лучевая терапия (одноразовая потоком протонных частиц в дозе 50–70 Гр либо курс дистанционной γ -терапии в течение 30 дней и более с двухнедельным перерывом в суммарной дозе 40–50 Гр (по 1,5–2,0 Гр за сеанс) или стереотаксическое высоковольтное облучение гипофиза в дозе около 50 Гр). При проведении лучевой терапии уровень ГР может не снижаться до нормы в течение нескольких лет. Кроме того, лучевая терапия предопределяет высокий риск повреждения черепных нервов и гипоталамуса вследствие прямого нейротоксического действия, снижения кровотока и секреции регуляторных пептидов, поэтому не является методом первого выбора.

Медикаментозная терапия назначается в том случае, если хирургическое лечение и лучевая терапия противопоказаны, либо если они не обеспечили искомый лечебный эффект. В качестве медикаментозной патогенетической терапии применяются аналоги соматостатина и агонисты дофамина. Аналоги соматостатина – препараты короткого действия (октреотид, 100 мкг подкожно 3 раза в день) и пролонгированного действия (лантреотид, 30 мг внутримышечно 1 раз в 15 дней, лантреотид ЛАР, 10–30 мг внутримышечно 1 раз в 30 дней, соматулин и др.). Препараты соматостатина позволяют не только снижать секрецию ГР, но и обеспечивать уменьшение (но не исчезновение) аденомы гипофиза. В настоящее время эти препараты используются с целью уменьшения размеров опухоли при подготовке к хирургическому лечению и в качестве самостоятельного метода лечения. Как альтернатива применяются агонисты дофамина (бромкриптин, 10 мг 2–4 раза в день, каберголин, 0,5 мг 1 раз в день или 3 раза в неде-

лю) и пегвисомант – блокатор рецепторов ГР (при его использовании не отмечено влияния на размеры опухоли гипофиза). Симптоматическая терапия заключается в применении гипотензивных и сахароснижающих средств, препаратов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, половых и тиреоидных гормонов.

1.4. Синдром гиперпролактинемии

Синдром гиперпролактинемии – избыточная патологическая секреция пролактина, сопровождающаяся развитием гипогонадизма у мужчин и женщин и возможно патологическим отделяемым из молочных желез.

Этиология и патогенез. Выделяют физиологическую, патологическую и фармакологически индуцированную гиперпролактинемия. Ниже указаны причины гиперпролактинемии.

Физиологические причины: половой акт, физические нагрузки, гинекомастия у мужчин, беременность, лактация, стресс, сон.

Патологические причины:

- гипоталамические расстройства – опухоли гипоталамуса; неопухолевая гипоталамическая инфильтрация (саркоидоз, туберкулез, гранулематоз клеток Лангерганса, гистиоцитоз); перенесенный энцефалит; черепно-мозговая травма и хирургические вмешательства в области ножки гипофиза, сопровождающиеся нарушением транспорта дофамина (пролактинингибирующего фактора в гипофиз); лучевые повреждения; кисты кармана Ратке, опухоли;

- гипофизарные нарушения – пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (микро- или макроаденомы); опухоли гипофиза (неактивные аденомы гипофиза, краниофарингиомы, менингиомы, глиомы), вовлекающие в процесс ножку и механически сдавливающие эту область; изолированная гиперпродукция пролактина гипофизом без локальных изменений гипофиза (эссенциальная, или идиопатическая, гиперпролактинемия); синдром «пустого» турецкого седла; синдром гиперсоматотропизма; центральный гиперкортицизм; травматическое повреждение гипофиза;

- системные заболевания – повреждения грудной клетки (травмы, herpes zoster и др.); ХБП; цирроз печени; эктопиче-

ская продукция пролактина (бронхогенная карцинома, гипернефрома); эпилепсия; первичный гипотиреоз; синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников и яичников; врожденная дисфункция коры надпочечников.

Фармакологические причины: анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, гипотензивные препараты (резерпин, α -метилдопа, блокаторы кальциевых каналов), холинергические агонисты, блокаторы допаминовых рецепторов и ингибиторы синтеза допамина (метоклопрамид, сульпирид), эстрогены (и отмена оральных контрацептивов), нейролептики, антипсихотики, нейропептиды, опиоиды, морфин, кокаин, героин, антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), серотонинергические средства (амфетамины, галлюциногены).

По степени выраженности различают *бессимптомную* и *манифестную гиперпролактинемию*. Наиболее частой причиной гиперпролактинемического гипогонадизма является развитие аденомы гипофиза, продуцирующей пролактин. Большинство верифицированных опухолей, развивающихся у женщин, являются микроаденомами (меньше 10 мм в диаметре), однако встречается и небольшой процент макроаденом (больше 10 мм). Частота встречаемости микроаденом у мужчин значительно ниже, возможно, из-за поздней диагностики.

Длительная стабильная гиперпролактинемия (рис. 1.1) приводит к блокаде цикличности секреции ЛГ и ФСГ гипофизом и развитию дисфункции яичников, гипоэстрогении, ановуляции и нарушению менструального цикла у женщин (гиперпролактинемический гипогонадизм). У мужчин в результате гиперпролактинемии снижается либидо. Кроме того, проявляется прямой эффект гиперпролактинемии – галакторея. Поскольку синдром гиперпролактинемии реализуется через гипогонадизм и основные патогенетические эффекты обусловлены дефицитом эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин, это патологическое состояние было названо синдромом гиперпролактинемического гипогонадизма или синдромом аменореи-галактореи.

Патогенез форм гиперпролактинемии различается. Например, при первичном гипотиреозе гиперпролактинемия обусловлена повышением по закону обратной связи уровня ТРГ, который является высвобождающим общим фактором для

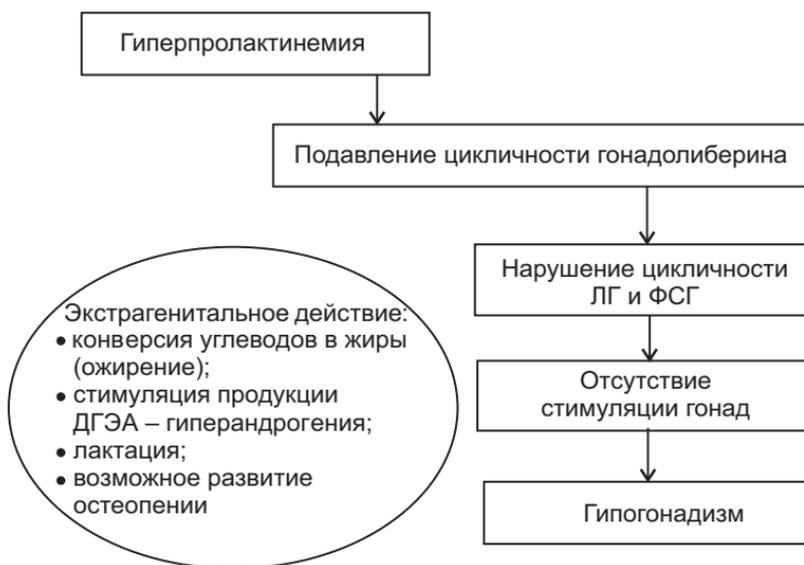


Рис. 1.1. Патогенез гиперпролактинемии

ТТГ и пролактина (рис. 1.2). СПКЯ сочетается с гиперсекрецией андрогенов надпочечниками, яичниками или обеими железами одновременно. Гиперандрогенемия, при которой содержание дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови повышено, сопровождается повышением уровня пролактина в крови. Опухоли гипофиза (неактивные аденомы гипофиза, краниофарингиомы, менингиомы, глиомы), вовлекающие в процесс ножку гипофиза, механически сдавливают ее, нарушая поступление пролактин-ингибирующего фактора (допамина) из гипоталамуса.

Клиническая картина. Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии весьма вариабельны, включают два основных клинических проявления – гипогонадизм и галакторию, однако патологическая лактация не определяется количественно.

У женщин с синдромом гиперпролактинемии основные проявления варьируют в зависимости от возраста манифестации заболевания или периода жизни. В пубертате – это задержка менархе, нерегулярный менструальный цикл, реже первичная или вторичная аменорея. У женщин фертильного возраста нарушается менструальный цикл, что может проявляться укороченной лютеиновой фазой, опсоменореей, олиго-



Рис. 1.2. Регуляция секреции пролактина (ПИФ – пролактин-ингибирующий фактор; ПРФ – пролактин-релизинг-гормон)

менореей, аменореей, менометрорагией (иногда предшествует аменорее) или бесплодием (первичным либо вторичным). В начале заболевания возможно сохранение менструаций с ановуляторным циклом. Могут произойти самопроизвольные аборты в раннем сроке беременности. Социальная значимость названных проявлений синдрома гиперпролактинемии приводит к редкой фиксации внимания больных на другие жалобы: снижение либидо, нарушение оргазма вплоть до аноргазмии, сухость слизистой влагалища, затруднения при половом акте (диспареуния), приливы. Около 25% пациентов отмечают незначительно выраженный гирсутизм (избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, по белой линии живота). При манифестации заболевания в послеродовом периоде ос-

новная жалоба – непрекращающаяся лактация, которая зачастую сопровождается снижением массы тела. При гинекологическом осмотре выявляются признаки, характерные для возрастного периода развития гипогонадизма.

У мужчин симптоматика гипогонадизма в большинстве случаев проявляется снижением либидо и потенции (эректильная дисфункция), бесплодием (вследствие олигоспермии). Возможно снижение выраженности вторичных половых признаков.

Вторая группа симптомов связана с появлением галактореи. Степень ее выраженности варьирует от единичных капель при надавливании на ореол соска (обнаруживается только при осмотре) до обильной спонтанной лактореи. С течением заболевания интенсивность лактореи снижается, что обусловлено инволютивными изменениями в молочных железах и замещением железистой ткани жировой. Макромастия не характерна. При манифестации заболевания в пубертатном периоде развитие молочных желез останавливается на уровне развития ювенильной молочной железы. У мужчин возможны (но не обязательны) гинекомастия и галакторея.

При синдроме гиперпролактинемии вследствие развития микро- или макроаденомы гипофиза возможно появление неврологической симптоматики: головных болей, головокружения, нарушений зрения, симптомов внутричерепной гипертензии. Выраженность неврологической симптоматики находится в прямой зависимости от размеров аденомы гипофиза.

Кроме того, можно отметить развитие метаболических нарушений вторичного характера – снижение минеральной плотности кости (МПК) с развитием ожирения, остеопении или остеопороза, инсулинорезистентности (ИР).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома гиперпролактинемии устанавливается по сопоставлению жалоб, результатов клинического осмотра и лабораторного исследования. Основной лабораторный признак – однократное повышение уровня пролактина более 20 нг/мл или 400 мЕД/л у мужчин и более 25 нг/мл или 500 мЕД/л у женщин. Уровни пролактина более 200 нг/мл или 4000 мЕД/л более характерны для макроаденомы гипофиза, так как они коррелируют с размером опухоли и могут быть использованы для динамического наблюдения за пациентами. Уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола у женщин либо низкие, либо находятся на нижней границе нормы. В сомнительных случаях могут быть ис-

пользованы стимуляционные фармакологические тесты, однако их информативность невысока (тест с ТРГ и метоклопрамидом).

Повышение концентрации пролактина в крови до 200 нг/мл, как правило, является следствием различных «функциональных» причин (прием медикаментов, нарушения гипоталамуса – инфекционные, системные, сосудистые), проявлением синдрома «пустого» турецкого седла, гормонально-неактивных «немых» аденом гипофиза.

Установлена возможность агрегации низкомолекулярных мономеров пролактина с иммуноглобулином G, что приводит к образованию комплексов с молекулярной массой свыше 100 кДа (так называемый макропролактин). Мономерный пролактин обладает наибольшей биологической активностью, а высокий уровень макропролактина не характеризуется симптоматической гиперпролактинемией, т.е. лактореей и гипогонадизмом. При этом рутинные исследования в случае преобладания макропролактина над мономерной формой гормона могут сопровождаться повышением уровня «общего» пролактина, что диктует необходимость исследования уровня макропролактина у лиц с бессимптомной гиперпролактинемией.

После определения уровня пролактина внимательно анализируется анамнез для исключения в первую очередь симптоматических и ятрогенных гиперпролактинемий, что позволяет разработать дальнейший план обследования (оценка функционального состояния ЩЖ, функции и структуры яичников, яичек и предстательной железы, функции печени, почек и т.д.). Одновременно проводится визуализация гипофиза для выявления микро- либо макроаденомы и установления причины первичной или сочетанной с другой гипоталамо-гипофизарной патологией гиперпролактинемии. Оптимальный метод визуализации гипофиза – МРТ (информативность КТ несколько ниже). Исследование полей зрения назначается всем пациентам с аденомами гипофиза и тем, кто только находится под наблюдением, с еще не установленным диагнозом опухоли гипофиза.

Дифференциальная диагностика проводится с различными формами бесплодия, объемными процессами гипоталамо-гипофизарной зоны, первичным гипотиреозом, другими формами симптоматической гиперпролактинемии и т.д. Основой диа-

гностики, определяющей целесообразность лечения, является наличие симптомной гиперпролактинемии.

Лечение. Лечение синдрома гиперпролактинемии зависит от вызвавшей его причины и основывается на необходимости коррекции не самого уровня пролактина, а нарушений репродуктивной системы и лакторей.

При наличии аденомы гипофиза любых размеров первым методом выбора является назначение агонистов дофамина. Полусинтетический алкалоид спорыньи агонист дофамина – бромкриптин оказывает блокирующее действие на выделение пролактина и снижает частоту митозов в пролактотрофах, вызывая замедление роста аденом гипофиза и редукцию их размеров. Восстановление секреции пролактина приводит к нормализации циклических ритмов секреции гормонов гипоталамуса, гипофиза и половой функции. Бромкриптин назначают в дозе 1,25–10 мг/сут (редко необходимая доза достигает 20 мг/сут). Побочные явления (слабость, тошнота, головокружение, ортостатическая гипотензия) в большинстве случаев не требуют прекращения приема препарата и уменьшаются при назначении антидофаминергических противорвотных препаратов (метоклопрамид). Вторым вариантом лечения, предпочтительным с точки зрения доказательности эффективности и снижения риска побочных эффектов, является назначение каберголина в дозе 0,25–4,5 мг в неделю с максимальной дозой 11 мг в неделю. С учетом длительности действия каберголин назначают 2–3 раза в неделю. При наступлении беременности агонисты дофамина отменяются, измерение уровня пролактина и МРТ во время беременности не проводятся, если нет признаков роста аденомы гипофиза (хиазмальный синдром). При лечении агонистами дофамина в большинстве случаев достигается медикаментозная ремиссия, 5–10% аденом гипофиза регрессируют на фоне лечения, поэтому каждые 2–3 года следует прекращать лечение на 1–3 месяца, проводить реклассификацию диагноза и определять необходимость продолжения терапии. Контрольную МРТ гипофиза рекомендуется проводить 1 раз в год при выявлении заболевания, а при наличии макроаденомы с некорректируемым уровнем пролактина – 1 раз в 3 месяца. В случае отсутствия восстановления фертильности на фоне нормализации уровня пролактина показана дополнительная терапия – стимуляция овуляции кломифеном или гонадотропинами, а также антиан-

дрогены, комбинированные оральные контрацептивы, гонадотропины у женщин.

При неэффективности медикаментозного лечения или наличии макроаденомы с хиазмальным синдромом рекомендуется оперативное лечение. Ограниченность показаний к хирургическому лечению, несмотря на широкое использование трансфеноидального доступа к опухоли, обусловлена высокой частотой рецидивов (более 30%). Показания для хирургического лечения: рефрактерность к агонистам дофамина, их непереносимость; аденомы с супраселлярным ростом и признаками компрессии хиазмы и (или) повышения внутричерепного давления; опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны с прорастанием в сфеноидальный синус и (или) сопровождающиеся ликворореей. Лучевая терапия применяется в случае прогрессирования заболевания, когда не наблюдается положительного ответа на другие виды лечения. Через несколько лет после лучевой терапии часто развивается гипопитуитаризм.

При ятрогенной гиперпролактинемии рекомендуется отмена препарата, индуцирующего гиперпролактинемию на 3 дня и более, и назначение альтернативного лекарственного средства. Если отмена препарата невозможна, показаны агонисты дофамина.

При развитии других симптоматических форм гиперпролактинемии проводится лечение, направленное на устранение основной причины и в большинстве случаев обеспечивающее снижение уровня пролактина.

Опухоли гипофиза, секретирующие ТТГ и АКТГ, рассмотрены в § 2.1 и 6.3 соответственно.

1.5. Гормонально-неактивные образования гипоталамо-гипофизарной зоны

Гормонально-неактивные образования гипоталамо-гипофизарной зоны (инциденталомы гипофиза) – это образования, не сопровождающиеся явными клиническими проявлениями повышения секреции тропных гормонов гипофиза. До внедрения в клиническую практику иммуногистохимических методов анализа удаленных аденом гипофиза и отсутствия современных методик определения уровней гормонов *in vitro*, считалось, что до 80% выявляемых аденом гипофиза не имеет гормональной активности. Благодаря научному про-

грессу считают, что отсутствие активности аденом гипофиза отмечается только у 30% всех выявленных образований.

Этиология и патогенез. Этиология аденом гипофиза окончательно не выяснена. В настоящее время доминирует мутационно-соматическая гипотеза этиопатогенеза, утверждающая, что опухоль развивается вследствие соматической мутации (например, *gsp* или *gas*) и является моноклональной, несмотря на поликлональность ткани гипофиза.

В качестве инициирующих факторов трансформации клеток и последующей мутации рассматриваются нарушения регуляторной функции гипоталамуса и продукции нейротрансмиттеров, т.е. гормональная дисрегуляция. Поскольку большинство гормонально-неактивных аденом гипофиза характеризуется индукцией ЛГ и ФСГ, то инициирующими факторами может быть гиперактивность яичников у женщин и гиперплазия яичек с повышением уровня тестостерона у мужчин. При этом базальные уровни гормонов могут оставаться в нормальных пределах, а нарушения секреции характеризуются изменением частоты пульсации и амплитуды выброса гонадолиберинов.

Таким образом, термин «гормонально-неактивная аденома гипофиза» не отражает истинной картины, поскольку большинство аденом гипофиза вызывает субклинические секреторные нарушения. Эта позиция отражена в морфофункциональной классификации гормонально-неактивных аденом гипофиза, согласно которой выделяют «немые» кортикотрофные, соматотрофные, гонадотрофные, лактотрофные, тиреотрофные и смешанные аденомы; онкоцитому и нольклеточную аденому (специфические маркеры не выявлены). Кроме того, гормонально-неактивные аденомы гипофиза способны синтезировать ростовые факторы, стимулирующие увеличение объемного образования.

Патогенез и клиническая картина гормонально-неактивных аденом гипофиза определяются наличием или отсутствием гипофизарной недостаточности (парциальной либо тотальной) и неврологической или нейроофтальмологической симптоматики, обусловленной локализацией и размерами опухоли.

Клиническая картина. Эндокринные нарушения характеризуются синдромом парциальной или тотальной гипофизарной недостаточности и (или) гиперпролактинемии. Клиническая картина гипопитуитарной недостаточности определяется

признаками дефицита различных гормонов (СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ). Довольно часто регистрируется умеренная гиперпролактинемия, развивающаяся вследствие компрессии ножки гипофиза и нарушения поступления из гипоталамуса пролактин-ингибирующего фактора или опухолевой секреции неидентифицированных пептидов, способных стимулировать пролактотрофы. Вследствие сдавления ножки гипофиза возможно развитие дефицита АДГ с характерной симптоматикой несахарного диабета – первичной полиурией.

Наличие неврологической симптоматики зависит от размеров объемного образования. В случае макроаденомы (более 10 мм в диаметре) зачастую первыми симптомами заболевания бывают неврологические (упорные головные боли (цефалгический синдром) вследствие нарушения ликворооттока; снижение памяти, утомляемость, слезливость, снижение работоспособности (цереброастенический синдром); диспептические проявления в виде тошноты, рвоты, не связанные с приемом пищи) и нейроофтальмологические симптомы (нарушение полей зрения в виде битемпоральной гемиянопсии или квадрианопсии, реже – паралич глазодвигательных нервов).

В связи с широким использованием для визуализации гипофиза методов высокого разрешения (МРТ) существенно возрастает вероятность выявления микроаденом (менее 10 мм в диаметре) гипофиза или сомнительных заключений («нельзя исключить аденому гипофиза») без признаков гормональной активности. Отсутствие нейроофтальмологической симптоматики и гормональных нарушений при визуализации объемного процесса требует динамического наблюдения за размерами образования и функциональным состоянием гипофиза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз гормонально-неактивной аденомы гипофиза устанавливается по результатам сопоставления данных МРТ или КТ (выявление аденомы гипофиза) и гормонального тестирования. Визуализация гипофиза может быть проведена посредством боковой краниографии (макроаденома характеризуется деформацией спинки турецкого седла, его остеопорозом, двухконтурностью дна sellarной ямки с четким нижним контуром и пресellarной пневматизацией). Оптимальный метод визуализации гипофиза – МРТ, позволяющая определить размеры гипофиза, его структуру и дифференцировать аденому гипофиза от «пу-

стого» турецкого седла, а также оценить взаимоотношения аденомы гипофиза с окружающими тканями, что имеет принципиальное значение при выборе тактики лечения. При противопоказаниях для проведения МРТ (наличие водителя ритма или металлических скоб на сосудах головного мозга) методом выбора является КТ.

Облигатный метод исследования – офтальмологический осмотр с оценкой состояния глазного дна (состояние диска зрительного нерва) и полей зрения.

Лабораторная диагностика включает оценку базальных уровней тропных гормонов (пролактин, св. Т₄, ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, кортизол), суточного диуреза, относительной плотности мочи и осмолярности плазмы. Для уточнения снижения функциональной активности гипофиза проводятся функциональные пробы. Следует отметить, что гиперпролактинемия, развивающаяся при гормонально-неактивной аденоме гипофиза, не характеризуется высокими уровнями пролактина и не коррелирует при динамическом наблюдении с ростом опухоли.

Дифференциальный диагноз проводится с различными опухолями хиазмально-селлярной зоны, гипопитуитаризмом, первичными поражениями периферических эндокринных желез.

Окончательный диагноз может быть установлен по результатам томографических исследований, подтверждающих наличие аденомы гипофиза в сочетании с сохранной функцией гипофиза либо гипопитуитаризмом и невыраженной гиперпролактинемией.

Лечение. Тактика лечения определяется размерами объемного образования гипофиза и функциональными нарушениями гипофизарных функций. Наличие макроаденомы гипофиза является показанием для проведения селективной трансфеноидальной аденомэктомии. При выявлении нейроофтальмологических симптомов или выраженного повышения внутричерепного давления тактика и объем хирургического вмешательства определяются нейрохирургом. Считается, что послеоперационная лучевая терапия способна снизить риск рецидива опухоли или прогрессии резидуальной опухоли. Нарушение гипофизарных функций корректируется заместительной терапией в зависимости от выявленных нарушений и (или) назначением агонистов дофамина при наличии гиперпролактинемии .

1.6. Несахарный диабет

Несахарный диабет (НД) развивается на фоне дефицита АДГ вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной области (*центральный, вазопрессин чувствительный, гипоталамо-гипофизарный диабет*) либо является следствием резистентности почек к АДГ (*нефрогенный диабет*).

Этиология и патогенез. Абсолютный дефицит АДГ приводит к развитию центрального НД. Задняя доля гипофиза является основным местом, где происходит депонирование и секреция АДГ, синтез которого осуществляется в гипоталамусе. Секретированный АДГ попадает в заднюю долю гипофиза по нейронам супраоптикогипофизарного тракта, повреждение 90% которых приводит к НД. Развитие центрального НД может быть обусловлено поражением супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса или большей части области ножки гипофиза.

Дефицит АДГ может быть *полным* или *частичным*. Различают также *первичный НД*, при котором наблюдается явное уменьшение гипоталамических ядер нейрогипофиза, генетически детерминированное нарушениями 20-й хромосомы, на которой расположен ген, контролирующей секрецию АДГ. Такая форма НД ассоциирована с другими патологическими состояниями (сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов, тугоухостью, атонией мочевого пузыря – синдром DIDMOAD) и наследуется аутосомно-рецессивно. Центральный НД может быть и *вторичным (приобретенным)*, обусловленным различными повреждениями, приводящими к абсолютному дефициту АДГ. Непосредственными причинами могут быть нейроинфекции и инфекционные заболевания (ангина, скарлатина, сифилис, коклюш, ревматизм); сосудистые аномалии (аневризма и тромбоз); черепно-мозговые травмы, особенно перелом основания черепа (в том числе нейрохирургические вмешательства в области гипоталамуса и ножки гипофиза); опухоли мозга (краниофарингиомы, менингиомы, пинеаломы, тератомы, аденомы гипофиза и др.); аутоиммунные процессы; метастазы карциномы щитовидной и молочной желез или бронхогенного рака легкого; болезни крови (лейкоз, эритромиелоз, лимфогранулематоз, гранулематоз клеток Лангерганса, гистиоцитоз); гранулемы саркоидозной либо туберкулезной этиологии.

Антидиуретический гормон является пептидным гормоном, механизм действия которого заключается в регуляции осмотического давления плазмы. Рецепторы к нему расположены в клетках дистальных отделов почечных канальцев. При недостатке АДГ нарушается реабсорбция осмотически свободной воды, что приводит к выведению из организма жидкости (синдром полиурии), повышению осмотического давления плазмы, раздражению гипоталамического центра жажды и вторичному развитию полидипсии.

Кроме центральной формы НД описан *почечный НД*, обусловленный патологией нефрона либо ферментативными дефектами, нарушающими эффекторное действие АДГ и реализующимися нарушением реабсорбции первичной мочи в дистальных отделах почечных канальцев. Почечный НД может быть следствием первичной почечной или наследственной патологии (наследуется по X-хромосоме рецессивно).

Клиническая картина. Манифестация НД может быть незаметной или внезапной, встречающейся в любом возрасте. Полиурия (более 3–6 л/сут) и вторичная полидипсия являются симптомами первичного центрального НД. При вторичном центральном НД присутствуют также клинические признаки ассоциированной патологии, которые могут быть весьма вариабельны (гипоталамические кризы, нарушения зрения, головные боли и др.). Клинически наблюдается огромное количество потребляемой пациентом жидкости и выделение большого количества (3–30 л в день) низкоконцентрированной мочи (плотность обычно меньше 1005 кг/л, а осмолярность меньше 200 мосм/л). Почти всегда имеется никтурия. В случае отсутствия заместительной или регидратационной терапии довольно быстро могут развиваться дегидратация и гиповолемия. Синдром дегидратации проявляется головной болью, сухостью слизистых оболочек, тахикардией, снижением АД, тошнотой, рвотой, лихорадкой, психомоторным возбуждением, сопровождающимся характерными лабораторными изменениями (сгущение крови, гипернатриемия). Могут наблюдаться похудание, сухость кожи и слизистых, растяжение и опущение желудка вследствие избыточного потребления жидкости, увеличение объема мочевого пузыря и чашечно-лоханочной системы почек, уменьшение слюноотделения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Основные диагностические признаки – диурез от 5 до 20 л/сут и более, плотность мочи менее 1005 г/л, признаки сгущения крови

(эритроцитоз, высокий гематокрит), повышение осмолярности плазмы более 290 мосм/л (норма 285 мосм/л) и гипоосмолярность мочи (менее 300 мосм/л). Уменьшение уровня АДГ (норма 0,6–4,0 нг/л) не считается достоверным критерием верификации диагноза в клинической практике. В сомнительных случаях проводится проба с воздержанием от приема жидкости – наиболее простой и удобный метод диагностики, который осуществляется под наблюдением врача во избежание дегидратации. Критерии оценки пробы: количество выделенной мочи и ее удельный вес, АД, частота пульса, масса тела, общее самочувствие. Уменьшение диуреза, повышение удельного веса мочи до 1011 г/л и более, стабильность пульса, АД и массы тела при хорошем самочувствии свидетельствуют против НД. Для НД характерны сохранение гипоосмолярности мочи и полиурия во время проведения пробы, снижение АД, учащение пульса, плохое самочувствие (нарастание слабости, головокружение).

Дифференциальный диагноз основан на исключении полиурии другой этиологии (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Основные отличия некоторых патологических состояний от центрального НД

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Психогенная полидипсия	Встречается преимущественно у женщин, часто имеются эмоциональные расстройства. Не наблюдается никтурия, пациенты не просыпаются ночью, чтобы утолить жажду, в состоянии нормально концентрировать мочу в течение всего периода отказа от чрезмерного употребления жидкости. У пациентов с психогенной полидипсией не наблюдается ответа на введение экзогенного вазопрессина после дегидратации
Полиурия при ХБП	Выявляется мочевого синдром, в большинстве случаев регистрируется повышенное АД, отмечается повышение уровней мочевины и креатинина, анемия
Нефрогенный НД	Отсутствует эффект от приема десмопрессина, так как данное заболевание обусловлено генетически детерминированной нечувствительностью рецепторов клеток почечного нефрона к вазопрессину. Часто имеет семейный характер
Декомпенсированный сахарный диабет	Выявляется высокая относительная плотность мочи, гликозурия, гипергликемия

Лечение. Основа лечения центрального НД – заместительная гормональная терапия и симптоматическая корригирующая медикаментозная терапия. Десмопрессин – синтетический аналог АДГ с минимально выраженными сосудосуживающими свойствами. Он обладает пролонгированной антидиуретической активностью, продолжающейся от 12 до 24 ч у большинства пациентов, и может назначаться интраназально, подкожно, внутривенно либо орально. Продолжительность действия полученной пациентом дозы десмопрессина должна быть оценена в каждом случае, так как существует большая индивидуальная вариабельность метаболизма препарата в организме. Длительность действия десмопрессина оценивается по количеству выделяемой в единицу времени мочи и ее осмолярности. Ночная терапевтическая доза препарата, как правило, ниже дневной. Среднесуточная доза у взрослых варьирует в пределах 10–40 мкг. Передозировка может привести к задержке жидкости и снижению осмолярности плазмы крови. Возможны побочные эффекты в виде преходящих головных болей и небольшого подъема АД. Абсорбция из мукозного слоя в полости носа может быть неустойчивой, особенно когда имеют место риниты различной природы или ликворея после нейрохирургического лечения. Если интраназальное введение десмопрессина не приводит к ожидаемому терапевтическому результату, его назначают орально (начальная доза 0,1 мг 3 раза в сутки, а поддерживающая доза 0,1–0,2 мг 3 раза в сутки) или подкожно (доза около 1/10 дозы, используемой при интраназальном введении).

Существуют пролонгированные формы АДГ в виде масляного раствора, который вводится внутримышечно по 0,3–1 мл (1,5–5 ЕД) и может оказывать терапевтическое действие до 96 ч. При передозировке препаратов АДГ наблюдаются задержка жидкости, боли в животе, судороги, повышение АД, бронхоспазмы, которые купируются приемом диуретиков.

В клинической практике с целью купирования полиурии используют три группы негормональных медикаментозных препаратов: диуретики, в первую очередь тиазидного ряда; препараты рилизинг-фактора-АДГ, такие как хлорпропамид, карбамазепин и клофибрат; ингибиторы простагландинов. Тиазиды парадоксально снижают объем выделяемой мочи при центральном и нефрогенном НД благодаря снижению клубочковой фильтрации и увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах. Объем выделяемой

мочи может снижаться на 25–50% при дозе хлортиазида 15–25 мг/кг. Ограничение потребления соли усиливает терапевтический эффект. Хлорпропамид, карбамазепин и клофибрат могут снизить или ликвидировать потребность в вазопрессине у части пациентов с парциальным центральным НД. Их можно назначать совместно с диуретиками. Хлорпропамид (3–5 мг/кг орально 1–2 раза в день) вызывает высвобождение некоторого количества АДГ и также потенцирует действие АДГ на почки, но может вызвать гипогликемические эпизоды. Клофибрат (500–1000 мг орально 2 раза в сутки) либо карбамазепин (100–400 мг орально 2 раза в сутки) рекомендуют только взрослым пациентам. Ингибиторы простагландинов (например, индометацин 0,5–1,0 мг/кг орально 3 раза в сутки) могут снижать количество выделяемой мочи не более чем на 10–25% (возможно, посредством снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации).

При наличии опухоли мозга с компрессией гипоталамической области вопрос о тактике лечения решается совместно с нейрохирургом. Выявление неврологической или другой причины НД требует адекватного лечения выявленной патологии.

1.7. Синдром неадекватной секреции АДГ

Синдром неадекватной секреции АДГ (гипергидропексический синдром, синдром Пархона, синдром Шварцца – Бартера) – заболевание, обусловленное избытком АДГ с последующим развитием гипонатриемической гипергидратации.

Этиология и патогенез. В основе патогенеза заболевания лежит относительная или абсолютная гиперсекреция АДГ. Описаны два вида гиперсекреции АДГ:

1) адекватный – в ответ на известный осмотический стимул с развитием гипотоничности сред организма, например при выраженной психогенной полидипсии, гипотонии и гиповолемии, почечно-печеночных нарушениях, сердечно-сосудистой недостаточности;

2) неадекватный – характеризуется эктопической опухолевой продукцией вазопрессина (бронхогенный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, тимомы, лимфосаркома), патологией ЦНС (травма, нейроинфекция, кровоизлияние с вовлечением в процесс супраоптических

и паравентрикулярных ядер гипоталамуса), эндокринной патологией (гипотиреоз, гипокортицизм, гипопитуитаризм) и ятрогенными влияниями (карбамазепин, нейролептики, десмопрессин, окситоцин, винкристин, никотин, гипотиазид, хлорпропамид).

Причины неадекватной продукции АДГ:

- гиперпродукция АДГ гипоталамусом вследствие нейроинфекции, травмы черепа, субарахноидальных кровотечений, опухолей, ятрогенных влияний, различных эндокринопатий, хронического стресса, острого психоза, ХБП;

- эктопическая продукция АДГ при доброкачественных заболеваниях легких (туберкулез, саркоидоз, аспергиллез, пневмония) и неопластических процессах.

Патогенез различается в зависимости от причины заболевания, однако, несмотря на особенности этиологического фактора, избыток вазопрессина приводит к усилению реабсорбции осмотически свободной воды канальцами почек и задержке жидкости в организме. Нарушения водного баланса вызывают избыточную продукцию альдостерона, что, в свою очередь, сопровождается электролитными нарушениями.

Клиническая картина. Основной клинический синдром – олигурия, периодически сменяющаяся полиурией. Чаще болеют женщины, у которых в периоды олигурии появляются головные боли, не связанные с изменением АД, утомляемость, бессонница, периодические отеки, усиливающиеся после водных нагрузок, что приводит к самостоятельному ограничению потребления жидкости. Напротив, обильный прием жидкости сопровождается прибавкой массы тела, головокружениями и головными болями, нарушениями сна, апатией, анорексией, тошнотой, тремором, спазмами периферической мускулатуры, псевдобульбарными параличами (возможно развитие клинической картины отека мозга).

Особенности течения синдрома неадекватной продукции АДГ обусловлены этиологическими факторами заболевания, которые в большинстве случаев определяют основные и наиболее яркие клинические проявления.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Основные диагностические критерии: олигурия (200–600 мл/сут) с высокой относительной плотностью (1030 г/л и более) и гиперосмолярностью (более 300 мосм/л) мочи; гипонатриемия менее 130 ммоль/л; снижение осмолярности плазмы ниже 250 мосм/л; содержание АДГ в положении клиностаза более

4,0 нг/л (диагностическое значение этого теста сомнительно, так как результат его важен только при сопоставлении с уровнем осмолярности и электролитов); альдостерон более 300 ммоль/л. В сомнительных случаях проводится проба с водной нагрузкой, в процессе которой снижение количества выделенной жидкости при отсутствии снижения осмолярности мочи подтверждает диагноз синдрома неадекватной секреции АДГ.

Дифференциальная диагностика проводится с гиперальдостеронизмом, гипотиреозом и другими состояниями, сопровождающимися отечным синдромом, а также синдромом полиурии.

Лечение. Тактика лечения зависит от особенностей проявлений заболевания. Обязательное условие – контроль потребления жидкости, а при развитии отечного синдрома – ограничение потребления жидкости до 0,6–1,0 л/сут. В рацион включают продукты, богатые солями калия. Из медикаментозных средств применяются препараты калия (калия хлорид и др.). Эффективны блокаторы альдостерона (спиронолактон). Периодически рекомендуются мочегонные средства нетиазидного ряда. Препарат выбора – флудрокортизон в среднетерапевтических дозах. При появлении признаков отека мозга показано капельное внутривенное введение маннитола, гипертонического раствора натрия хлорида.

С учетом этиологии синдрома неадекватной секреции АДГ проводится этиотропное лечение (противовоспалительное, удаление опухоли и т.д.).

2. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1. Синдром гипотиреоза

Синдром гипотиреоза (*гипотиреозидизм*) – это синдром, обусловленный длительным стойким недостатком гормонов ЩЖ в организме или снижением их действия на тканевом уровне. Гипотиреоз может быть следствием структурных или функциональных дефектов, которые способны приводить к недостаточному синтезу тиреоидных гормонов. Гипотиреоз, выявляемый при рождении, вызывает нарушение психического развития и сопровождается различными нарушениями формирования интеллекта (вплоть до кретинизма). Термин «микседема» используется на практике для обозначения тяжелого течения гипотиреоза, при котором накопление гидрофильных мукополисахаридов в базальных слоях кожи приводит к своеобразным слизистым отекам кожи и подкожной клетчатки. Гипотиреоз является распространенным эндокринным заболеванием и встречается у 1–2% населения. С возрастом число лиц с гипотиреозом увеличивается (у пожилых – до 7%).

Этиология и патогенез. Патогенетически гипотиреоз подразделяется на первичный и вторичный (центральный). *Первичный (тиреогенный) гипотиреоз* является следствием поражения ЩЖ с нарушением синтеза тиреоидных гормонов. Наиболее частые его причины – хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), оперативные вмешательства на ЩЖ, лечение тиреоидной патологии радиоактивным ^{131}I . В ряде случаев генез первичного гипотиреоза остается неясным (идиопатический). Он встречается чаще у лиц старше 40 лет и развивается в результате гибели фолликулов ЩЖ.

Вторичный (центральный, гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз развивается при нарушении регуляции функции ЩЖ вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной зоны, дефицита ТТГ, ТРГ и встречается сравнительно редко. Часто сочетается с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза.

Единой классификации гипотиреоза нет, однако с учетом гетерогенности данного состояния наиболее удобной является этиологическая классификация гипотиреоза с учетом причины его развития (В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко).

Первичный (тиреогенный) гипотиреоз:

- разрушение или недостаток функциональной активности ткани ЩЖ – хронический АИТ, оперативное удаление ЩЖ, терапия радиоактивным ^{131}I , транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и молчащем («безболевым») тиреоидите, агенезия и дисгенезия ЩЖ;

- нарушение синтеза тиреоидных гормонов – врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, тяжелый дефицит или избыток йода, медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, перхлорат и др.).

Центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный) гипотиреоз:

- разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и (или) ТРГ – опухоли гипоталамо-гипофизарной области, травматическое или лучевое повреждение (оперативное лечение, протонотерапия), сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии), инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз), хронический лимфоцитарный гипофизит, врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия);

- нарушение синтеза ТТГ и (или) ТРГ – мутации, затрагивающие синтез рецептора ТРГ, β -субъединицы ТТГ, ген Pit-1, медикаментозные и токсические воздействия (дофамин, ГКС).

В практической медицине наиболее часто встречается первичный гипотиреоз, который по степени тяжести подразделяется на субклинический, манифестный и осложненный (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести (В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко)

Степень тяжести	Лабораторные измерения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ повышен, св.Т ₄ в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	ТТГ повышен, св.Т ₄ снижен	Характерные симптомы гипотиреоза, возможно и бессимптомное течение
Осложненный	ТТГ повышен, св.Т ₄ снижен	Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Имеются тяжелые осложнения – полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др.

В развитии некоторых форм первичного гипотиреоза играют роль аутоиммунные процессы, характеризующиеся нарастанием уровня аутоантител к компонентам ткани ЩЖ (анти-тела к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО), антитела к тиреоглобулину (АТ ТГ), антитела к рецептору ТТГ (АТ рец.ТТГ)). В результате взаимодействия антигенов тиреоидной ткани и циркулирующих антител происходит деструкция тиреоцитов и снижается выделение тиреоидных гормонов. Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунной патологией, может быть ассоциирован одновременно с другими аутоиммунными неэндокринными заболеваниями (пернициозная анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, хронический гепатит и др.) или может быть проявлением полигландулярной эндокринной недостаточности с поражением надпочечников, паращитовидных (ПЩЖ), или околощитовидных, и половых желез. В клинической практике нередко встречается ятрогенный гипотиреоз, обусловленный приемом тиреостатических препаратов.

Патогенез гипотиреоза определяется снижением уровня тиреоидных гормонов, оказывающих влияние на физиологические и метаболические процессы в организме (рис. 2.1).

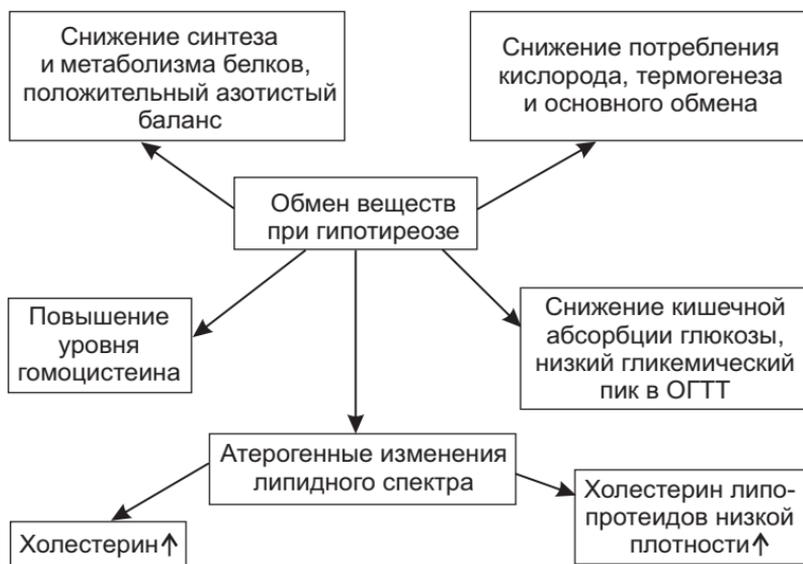


Рис. 2.1. Основы патогенеза синдрома гипотиреоза

В результате угнетаются все виды обмена: снижается утилизация кислорода тканями; тормозятся окислительные реакции; уменьшается активность ряда ферментных систем, газообмен и основной обмен. Замедление синтеза и катаболизма белка, а также процесса их выведения из организма приводит к значительному увеличению продуктов белкового распада во внесосудистых пространствах органов и тканей, в коже, скелетной и гладкой мускулатуре. Снижается содержание нуклеиновых кислот, меняется белковый профиль крови (повышаются глобулиновые фракции), а в интерстиции концентрируется значительное количество альбумина, изменяется структура глобулина. Повышение мембранной и транскапиллярной проницаемости для белка обусловлено участием вазоактивных субстанций (гистамин), замедлением лимфооттока, уменьшающим возврат белка в сосудистое русло. В сердце, легких, почках, серозных полостях, во всех слоях кожи депонируются кислые гликозаминогликаны, преимущественно глюкуроновая кислота и в меньшей степени – хондроитинсерная. Меняется коллоидная структура соединительной ткани, усиливается ее гидрофильность, отмечается повышенное связывание натрия и в условиях затрудненного лимфооттока формируется слизистый отек (микседема). В условиях дефицита тиреоидных гормонов регистрируется повышенное содержание АДГ и снижение уровня предсердного натрийуретического фактора. Замедляется утилизация и выведение продуктов липолиза, повышается уровень холестерина, триглицеридов. Дефицит тиреоидных гормонов тормозит развитие ткани мозга и угнетает высшую нервную деятельность, что особо неблагоприятно для детей. У взрослых отмечается снижение психической активности и интеллекта, ослабление условной и безусловной рефлекторной деятельности. Снижение уровня тиреоидных гормонов при первичном гипотиреозе по принципу отрицательной обратной связи усиливает секрецию ТТГ и пролактина гипофизом. Избыточная секреция ТТГ стимулирует компенсаторную гиперплазию тиреоидной ткани, образование кист, аденом и пр.

Редкая форма заболевания – гипотиреоз, обусловленный резистентностью к тиреоидным гормонам, вызвана мутацией гена, ответственного за синтез рецептора тиреоидных гормонов. Выявлены три изоформы рецептора к тиреоидным гормонам, которые локализуются в ядре и осуществляют комплек-

сирование с трийодтиронином и передачу сигнала, стимулирующего или ингибирующего транскрипцию определенного гена. Для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам характерно повышение уровней ТТГ, T_3 и T_4 в сыворотке крови. Резистентность к тиреоидным гормонам может быть вызвана не только мутациями гена рецептора к тиреоидным гормонам, но и пострецепторными дефектами в действии гормонов ЩЖ. Довольно редко развивается синдром низкого T_3 , обусловленный нарушением конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях, что сопровождается значительным повышением в крови уровня T_4 , но низким уровнем T_3 .

Клиническая картина. Клинические симптомы недостаточно специфичны и развиваются за счет снижения действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени. Наиболее часто встречающиеся симптомы приведены в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Синдромы гипотиреоза

Синдромы	Характеристика
1	2
Обменно-гипотермический	Ожирение, понижение температуры тела, зябкость (из-за снижения обмена веществ, периферической вазоконстрикции), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ранний атеросклероз
Гипотиреоидная дерматопатия	Микседематозный отек, одутловатое лицо, большие губы, язык с отпечатками зубов по латеральным краям, желтушность кожных покровов (из-за гиперкаротинемии), отечность конечностей, затруднение носового дыхания (вследствие набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (связано с отеком слуховой трубы и органов среднего уха), охрипший голос (из-за отека и утолщения голосовых связок), полисерозит
Повреждения ЦНС и периферической нервной системы	Сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полиневропатия
Поражения сердечно-сосудистой системы	Микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец Т на ЭКГ, недостаточность кровообращения), артериальная гипотензия (классически), полисерозит, нетипичные варианты (с гипертензией, без брадикардии, с тахикардией при недостаточности кровообращения)

1	2
Поражения пищеварительной системы	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка, тошнота, иногда рвота
Анемический	Нормохромная, гипохромная, железодефицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная анемия
Гиперпролактинемический гипогонадизм	Гиперпролактинемия, галакторея, вторичный СПКЯ, аменорея, олигоопсоменорея
Эпидермальный	Тусклые, сухие, ломкие волосы, выпадение волос на голове, бровях, конечностях, медленный рост волос, гиперкератоз
Синдром «пустого» турецкого седла	Головная боль, повышение внутричерепного давления, хиазмальная симптоматика, ликворея, субклиническая аденогипофизарная недостаточность, сосудистая компрессионная нейропатия зрительного нерва (редко)
Синдром апноэ во сне	Остановка дыхания во сне (вследствие микседематозной инфильтрации слизистых оболочек и нарушения хемочувствительности дыхательного центра)

При вторичном гипотиреозе чаще отмечаются симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза. Особенности течения центрального гипотиреоза: обменно-гипотермический синдром может протекать без ожирения; возможно развитие дефицита массы тела; дермопатия выражена нерезко; нет выраженной отечности; кожа тоньше, бледнее и морщинистее; не характерны гипотиреоидный полисерозит, гепатомегалия, недостаточность кровообращения, В₁₂-дефицитная анемия.

Характерная симптоматика часто остается незамеченной вследствие доминирования симптомов поражения какой-либо определенной системы. Весьма часто симптомы гипотиреоза «маскируют» другую патологию. Маски первичного гипотиреоза имеют следующие проявления:

- гастроэнтерологические – дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит («желтуха» с повышением уровня печеночных трансаминаз);
- кардиологические: диастолическая АГ, дислипидемия, гидроперикард;

- респираторные – синдром апноэ во сне (обусловлен не только гипотиреозом), плевральный выпот «неясного» генеза, «хронический ларингит»;
- неврологические – туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдром канала малоберцового нерва);
- ревматологические – полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз;
- гинекологические – нарушения менструального цикла (аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения);
- психиатрические – депрессия, деменция.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика гипотиреоза основана на оценке клинической картины заболевания. Верификация диагноза начинается с определения уровня ТТГ, св.Т₄, АТ ТПО. В клинической практике наиболее часто встречается первичный гипотиреоз (рис. 2.2).

В основе современной диагностики первичного гипотиреоза лежит пошаговая система выполняемых диагностических мероприятий. На первом этапе определяется концентрация ТТГ в сыворотке крови. При нормальных параметрах уровня ТТГ или в случае превышения его уровня более 10 мМЕ/л дальнейшее гормональное обследование не прово-

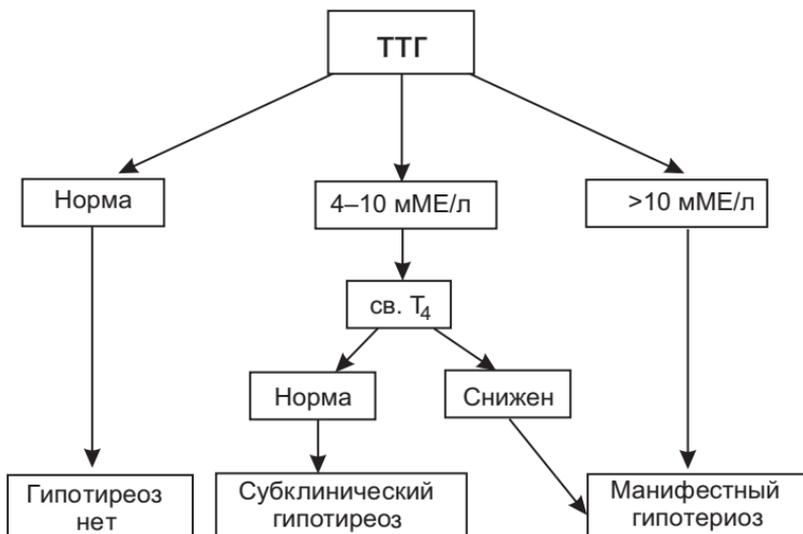


Рис. 2.2. Схема лабораторной диагностики первичного гипотиреоза

дится. При незначительном повышении концентрации ТТГ (4–10 мМЕ/л) необходимо определить содержание св.Т₄. Исследование св.Т₃ для диагностики гипотиреоза не проводится (снижается при низком св.Т₄). Для верификации причины гипотиреоза определяются АТ ТПО; диагностически значимый их уровень (более 100 ЕД/мл) указывает на аутоиммунный генез заболевания. По уровню ТТГ проводится дифференциация первичного и вторичного гипотиреоза. При центральном гипотиреозе отмечается одновременное снижение уровней ТТГ и св.Т₄. В сомнительных случаях проводится проба с ТРГ (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Оценка функциональной пробы с ТРГ

Форма гипотиреоза	Уровень ТТГ	Максимальный уровень ТТГ (через 30–60–90 мин после внутривенного введения 400 мкг ТРГ)
Первичный	Повышен	Гиперергический выброс ТТГ (> 20 мМЕ/л)
Центральный:		
гипофизарный	Повышен или в норме	Выброс ТТГ отсутствует
гипоталамический	Повышен или в норме	Уровень ТТГ повышается только к 90-й мин
Субклинический	В норме или незначительно повышен	Гиперергический выброс ТТГ (> 20 мМЕ/л)

Неспецифические маркеры гипотиреоза: низкий уровень гемоглобина, повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), ТГ, мочевины, аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз. На ЭКГ выявляется уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), низкий вольтаж зубцов, сглаженный или отрицательный зубец Т, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервалов PR, QT, расширение комплекса QRS.

Для уточнения природы гипотиреоза используются ультразвуковое исследование ЩЖ, цитологический метод (при необходимости проведения тонкоигольной аспирационной биопсии – ТАБ), для визуализации гипоталамо-гипофизарной зоны проводится КТ или МРТ.

Проблема дифференциальной диагностики (табл. 2.4) заключается в ошибочной оценке отдельных симптомов гипоти-

реоза как самостоятельных заболеваний (ожирение, железодефицитная анемия, дискинезия желчных путей и др.). Уровень ТТГ позволяет уточнить функциональное состояние ЩЖ. При тяжелых сопутствующих заболеваниях (постинфарктный период, тяжелая инфекционная патология, декомпенсированный СД1 и др.) может нарушаться периферическое дейодирование T_4 в T_3 , что направлено на сохранение энергии и торможение катаболических процессов (синдром «эутиреоидной патологии»). Наиболее частой формой синдрома «эутиреоидной патологии» является изолированное снижение уровня св. T_3 на фоне нормальных уровней ТТГ и св. T_4 (синдром низкого T_3).

Таблица 2.4. Основные отличия некоторых патологических состояний от гипотиреоза

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Нефротический синдром	Мягкие отеки, АД повышено. Отсутствуют зябкость, апатия, сонливость, дермопатия, запоры, брадикардия. Выявляется патология в общем анализе мочи. Уровень ТТГ не изменен
Экзогенно-конституциональное ожирение	Отсутствуют зябкость, дермопатия, запоры, брадикардия. Уровень ТТГ не изменен. В большинстве случаев имеются признаки ИР
Анемический синдром	Отсутствуют зябкость, дермопатия, запоры, брадикардия. Уровень ТТГ не изменен
Синдром гиперпролактинемии	Отсутствуют зябкость, дермопатия, запоры, брадикардия. При наличии проявлений клинического и лабораторного гипогонадизма, галактореи при повышенном уровне пролактина уровень ТТГ не изменен

На рис. 2.3 приведен алгоритм диагностики гипотиреоза.

Лечение. Лечебная тактика включает проведение заместительной терапия препаратами левовращающегося изомера тироксина – синтетической натриевой соли левотироксина натрия. При манифестном гипотиреозе левотироксин натрия назначается в дозе 1,6–1,8 мкг/кг. Начальную дозу и время достижения полной заместительной дозы определяют индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, сопутствующей патологии (табл. 2.5).

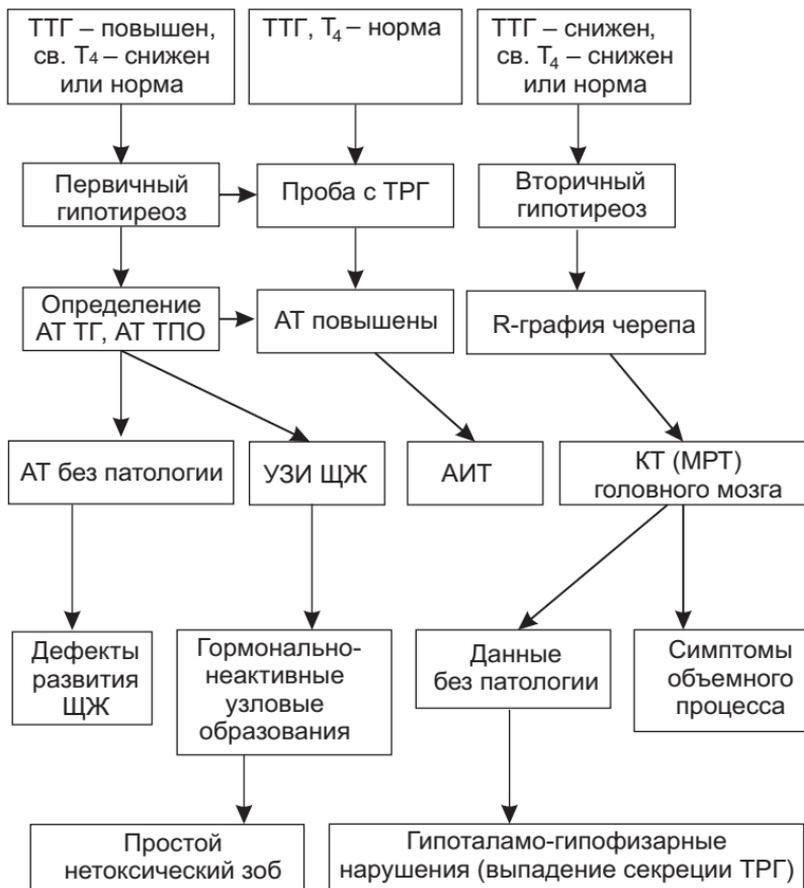


Рис. 2.3. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики синдрома гипотиреоза

Таблица 2.5. Рекомендации по проведению заместительной терапии при гипотиреозе

Состояние и возраст	Доза левотироксина натрия
1	2
Пациенты без кардиальной патологии моложе 55 лет	Назначается из расчета 1,6–1,8 мкг/кг/сут на 1 кг идеальной массы тела. Ориентировочная начальная доза: женщины – 50–100 мкг/сут, мужчины – 50–150 мкг/сут. Доза повышается каждые 2 недели на 25–50 мкг до поддерживающей дозы (150–200 мкг/сут)

1	2
Пациенты с кардиальной патологией или старше 55 лет	Начальная доза 12,5–25 мкг/сут. Увеличивается по 12,5–25 мкг с интервалом 2 месяца до нормализации ТТГ. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики проводится коррекция сердечно-сосудистой патологии
Новорожденные	10–15 мкг/кг/сут
Дети	Более 2 мкг/кг/сут (в зависимости от возраста)

Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза заключается в поддержании уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л. После изменения дозы левотироксина натрия концентрация ТТГ меняется медленно, поэтому контроль проводится не ранее чем через 6–8 недель. Уровень ТТГ в начале лечения контролируется в течение 1–3–6 месяцев. После нормализации уровня ТТГ исследования в первый год болезни проводятся 1 раз в 6 месяцев, далее – 1 раз в год.

Гипотиреоидная (микседематозная) кома – редкое осложнение гипотиреоза. Провоцирующие факторы развития – присоединение интеркуррентных заболеваний, прием транквилизаторов, неадекватное лечение гипотиреоза, поздняя диагностика гипотиреоза, переохлаждение, травма, кровопотеря, инфаркт миокарда, гипоксия, гипогликемия. Клиническая картина проявляется гипотермией, брадикардией, снижением АД, гиперкапнией, выраженным отеком лица и конечностей (микседема), симптомами поражения ЦНС (заторможенность, ступор или кома).

Лечебная тактика требует интенсивной терапии: препараты левотироксина натрия 500 мкг внутривенно в течение 1 ч; в дальнейшем левотироксин натрия вводится внутривенно по 100 мкг/сут. При невозможности введения левотироксина внутривенно препарат может быть введен орально через зонд в дозе 500–1000 мкг однократно. При отсутствии внутривенного введения левотироксина натрия лечение дополняют введением гидрокортизона натрия сукцината 50–100 мг внутривенно струйно; суточная доза – до 200 мг. Проводится лечение сопутствующих заболеваний и симптоматическая терапия.

Субклинический гипотиреоз – пограничное состояние между эутиреозом и клинически явной формой первичного гипотиреоза, характеризуемое повышенным уровнем ТТГ

в сыворотке крови при нормальном содержании общих и свободных фракций тиреоидных гормонов, прежде всего св.Т₄, и бессимптомным течением или минимальными проявлениями тиреоидной недостаточности. Распространенность субклинического гипотиреоза варьирует от 1,2 до 15% (в зависимости от пола и возраста пациентов) и составляет в среднем 6% в общей популяции с увеличением частоты в старших возрастных группах, особенно у женщин старше 40–50 лет.

Этиология и патогенез. Субклинический гипотиреоз может развиваться вследствие хронического АИТ (большинство случаев заболевания); после резекции ЩЖ, лечения болезни Грейвса – Базедова тионамидами или ¹³¹I, перенесенного подострого либо послеродового тиреоидита, внешнего облучения головы или шеи, после применения ряда лекарственных средств (амиодарона, йодидов, препаратов лития, α-интерферона, интерлейкина-2). У пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ может сохраняться в пределах нормальных значений во время приема дофаминергических препаратов, ГКС, а также во время голодания, что оказывает ингибирующий эффект на секрецию ТТГ. Механизм развития субклинического гипотиреоза совпадает с особенностями формирования первичного гипотиреоза.

Клиническая картина. У пациентов с субклиническим гипотиреозом отсутствуют клинические проявления заболевания (протекает без явной клинической симптоматики). У этой категории чаще регистрируется дислипидемия, депрессивное поведение, слабость. Состояние может оставаться стабильным в течение ряда лет или восстанавливается нормальная гормонопродуцирующая функция ЩЖ (транзиторный гипотиреоз); заболевание может прогрессировать, тогда гипотиреоз переходит из субклинической формы в манифестную со снижением уровня св.Т₄ ниже нижней границы нормы.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Повышенное содержание ТТГ в крови рассматривается как основной диагностический критерий субклинического гипотиреоза (св.Т₄ в норме). Субклинический гипотиреоз необходимо дифференцировать с другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися гиперсекрецией ТТГ.

Влияние некоторых фармакологических препаратов. Метоклопрамид и сульпирид как антагонисты дофамина могут приводить к повышению концентрации ТТГ,

нарушая влияние дофамина на секрецию ТТГ. Амiodарон как препарат с высоким содержанием йода, может вызвать йод-индуцированный первичный гипотиреоз и тиреотоксикоз. Повышая в крови уровни общего и св.Т₄, он может вызывать в начале лечения (обычно в течение периода до 3 месяцев) незначительное возрастание уровня ТТГ (наблюдается у отдельных пациентов), но чаще повышает концентрацию ТТГ в ответ на стимуляцию ТРГ. Полагают, что амiodарон конкурентно подавляет связывание Т₃ с ядерными рецепторами тиротропов гипофиза.

Центральный гипотиреоз. Небольшое повышение уровня ТТГ (до 10 мЕД/л) в сочетании со снижением уровня тиреоидных гормонов и часто других тропных функций гипофиза.

Резистентность к тиреоидным гормонам. Уровень ТТГ незначительно повышен или нормальный при повышенном содержании тиреоидных гормонов.

Лечение. Вопрос о лечении субклинического гипотиреоза решается в зависимости от сопутствующей патологии и физиологического периода жизни. Однозначно терапия левотироксином натрия показана в детском возрасте и при планировании или наличии беременности. В остальных ситуациях решение о целесообразности лечения принимается индивидуально.

2.2. Синдром тиреотоксикоза

Синдром тиреотоксикоза (или *синдром гипертиреоза*) характеризуется повышенным уровнем свободных фракций тиреоидных гормонов сыворотки и проявляется тахикардией, усталостью, снижением массы тела и тремором (диффузный токсический зоб, или болезнь Грейвса – Базедова, токсическая аденома ЩЖ, многоузловой токсический зоб и пр.).

Этиология и патогенез. Гипертиреоз является результатом повышенного синтеза и секреции тиреоидных гормонов (Т₄ и Т₃) ЩЖ вследствие различных причин или повышенного высвобождения тиреоидных гормонов из ЩЖ без увеличения их синтеза (деструктивные изменения при различных типах тиреоидитов). Классификация синдрома тиреотоксикоза представлена в табл. 2.6.

Таблица 2.6. Классификация синдрома тиреотоксикоза

Форма тиреотоксикоза	Нозология
Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов	Болезнь Грейвса – Базедова (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреотоксикоз); функциональная автономия ЩЖ (унифокальная, мультифокальная или диссеминированная функциональная); центральный тиреотоксикоз (ТТГ – индуцированный тиреотоксикоз); гестационный транзиторный тиреотоксикоз; рак ЩЖ и метастазы, продуцирующие тиреоидные гормоны
Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ	Struma ovarii, хорионэпителиома
Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией тиреоидных гормонов	Медикаментозный тиреотоксикоз; деструктивный тиреотоксикоз (подострый тиреоидит, АИТ)

Патогенез различных форм тиреотоксикоза различен. Болезнь Грейвса – Базедова – наиболее частая причина гипертиреоза, обусловленная развитием АИ патологии ЩЖ с образованием аутоантител против тиреоидных ТТГ-рецепторов. В отличие от большинства аутоантител, которые являются ингибиторами, эти аутоантитела являются стимуляторами, обеспечивающими повышенные синтез и секрецию избытка тиреоидных гормонов. Болезнь Грейвса – Базедова часто сочетается с другой аутоиммунной патологией (экзофтальмопатия, претибиальная микседема, сахарный диабет 1-го типа, витилиго, преждевременное поседение волос, пернициозная анемия, болезни соединительной ткани и синдром полигландулярной недостаточности). Тиреоидстимулирующие аутоантитела поликлональны, хотя и относятся в основном к иммуноглобулинам подкласса G1. Среди стимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ выделяют: антитела, повышающие продукцию цАМФ клетками фолликулярного эпителия ЩЖ и захват ими йода (TSAб); антитела, стимулирующие рост ЩЖ (TGSAb) и пр. Аутоиммунная природа заболевания определяет и другие общие характеристики, в частности связь с гаплотипами HLA, ассоциированными с аутоиммунной патологией (HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQAP0501 и др.).

Нарушение нормальной секреции ТТГ (редкая причина тиреотоксикоза) характеризуется наличием ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза или питуитарной резистентностью к гормонам ЩЖ.

Беременность, хориокарцинома и гиперемезис (чрезмерная рвота) беременных могут давать высокие уровни сывороточного человеческого хорионического гонадотропина, являющегося слабым стимулятором секреции гормонов ЩЖ в I триместре беременности.

Токсический узловый или многоузловой зоб является результатом мутации в гене ТТГ-рецептора, обеспечивающего тиреодную стимуляцию. У пациентов с токсическим узловым зобом не наблюдается проявлений, характерных для аутоиммунной формы тиреотоксикоза.

Воспалительные заболевания ЩЖ (тиреоидиты) сопровождаются деструкцией в ЩЖ с высвобождением гормонов из депо, но не увеличением их синтеза.

Ятрогенный тиреотоксикоз представляет собой состояние гипертиреоза, являющееся следствием случайной передозировки тиреоидных гормонов.

Избыточное потребление препаратов йода может сопровождаться гипертиреозом с низким накоплением радиоактивного йода в ЩЖ. Наиболее часто йод-индуцированный гипертиреоз развивается у пациентов с нетоксическим узловым зобом (особенно в пожилом возрасте), получающих лекарственные препараты, содержащие йод (например, амиодарон, другие йодсодержащие средства, в том числе рентгеноконтрастные препараты). Этиология включает формирование при поступлении избытка йода запаса субстрата для автономного (не под влиянием ТТГ-регуляции) функционирования синтеза тиреоидных гормонов определенными участками ЩЖ.

При гипертиреозе увеличивается уровень тиреоидных гормонов в крови (в большей степени T_3 , чем T_4 , возможно из-за повышенной секреции T_3 и усиленной конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях). У некоторых пациентов повышается уровень только T_3 (T_3 -токсикоз).

Клиническая картина. Большинство симптомов тиреотоксикоза одинаковы, невзирая на причину, вызвавшую заболевание. Исключение составляют инфильтративная офтальмопатия и дермопатия, встречающиеся только при болезни Грейвса – Базедова и АИТ.



Рис. 2.4. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса – Базедова)

Клинические проявления могут иметь различную степень выраженности. Наличие зоба не обязательно, хотя в большинстве случаев имеется диффузное или узлообразное увеличение ЩЖ (рис. 2.4). Большинство общих признаков и симптомов гипертиреоза схожи с адренергической симптоматикой (нервозность, раздражительность, сердцебиение, гиперактивность, потливость, утомляемость, потеря массы тела на фоне повышения аппетита, бессонница, частый стул). Возможно нарушение половой функции. Основные симптомы и степень их выраженности представлены в табл. 2.7 и 2.8.

Таблица 2.7. Основные клинические проявления синдрома тиреотоксикоза

Система	Клинические проявления
1	2
Поражение сердечно-сосудистой системы	Нарушения сердечного ритма (постоянная синусовая тахикардия, постоянная мерцательная тахикардия, пароксизмы мерцательной тахикардии на фоне синусовой тахикардии, пароксизмы мерцательной тахикардии на фоне нормального синусового ритма, экстрасистолия); тоны сердца звучные, громкие; высокое пульсовое давление; недостаточность кровообращения вследствие развития дисгормональной миокардиодистрофии

1	2
Поражение ЦНС и периферической нервной системы	Повышенная возбудимость и быстрая утомляемость, плаксивость, расстройство сна, тремор тела (синдром «телеграфного столба») и особенно пальцев рук (синдром Мари), потливость, стойкий красный дермографизм, повышение сухожильных рефлексов
Синдром катаболических нарушений	Похудание на фоне повышенного аппетита, субфебрильная температура тела, мышечная слабость, вторичный остеопороз
Синдром эктодермальных нарушений	Расслаивание и повышенная ломкость ногтей (ноготь Пламмера), ломкость и выпадение волос
Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Ускоренная перистальтика, диспепсические расстройства (вздутие и боли в животе), неустойчивый частый стул, нарушение функции печени (гепатоз)
Поражение других желез внутренней секреции	Развитие недостаточности надпочечников, дисфункция яичников с нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, невынашивание беременности, фиброзно-кистозная мастопатия у женщин или гинекомастия у мужчин, нарушение толерантности к углеводам, вторичный сахарный диабет

Таблица 2.8. Выраженность симптомов тиреотоксикоза

Степень тяжести	Клинические и физикальные характеристики
Легкая	ЧСС 80–120 уд/мин; незначительная слабость; легкий тремор рук; снижение работоспособности; нет резкого похудения и мерцательной аритмии
Средняя	ЧСС 100–120 уд/мин; повышение систолического АД, снижение диастолического АД; снижение массы тела до 10 кг; нет мерцательной аритмии
Тяжелая	ЧСС более 120 уд/мин; мерцательная аритмия; снижение массы тела свыше 10 кг; утрата трудоспособности; дистрофические изменения паренхиматозных органов; тиреотоксический психоз

У большинства пациентов (особенно при болезни Грейвса – Базедова) ЩЖ диффузно увеличена. При пальпации она мягкой или умеренно плотной консистенции, подвижная, не спаяна с окружающими тканями. При аускультации ее выслушивается шум, который усиливается при запрокидывании

головы. Определяющей состояние пациента является кардинальная симптоматика, механизм развития которой представлен на рис. 2.5.

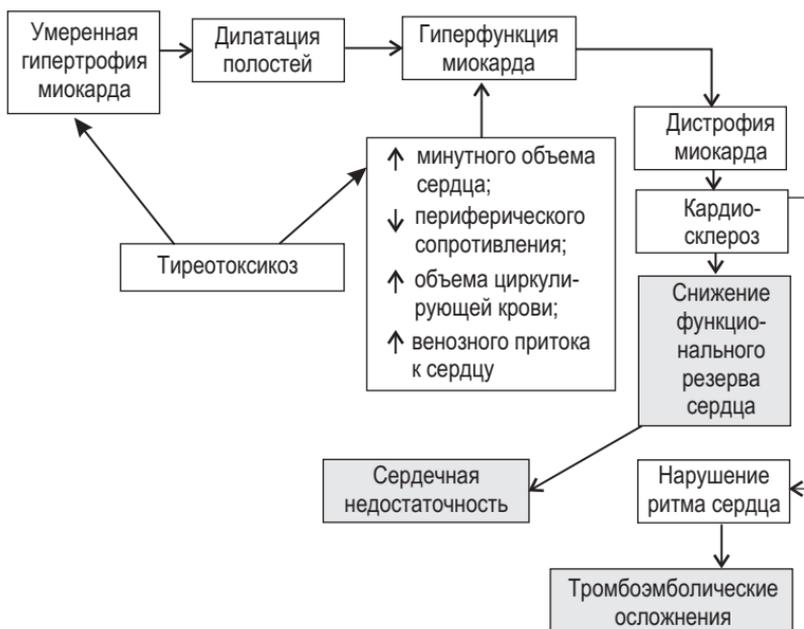


Рис. 2.5. Поражение сердца при тиреотоксикозе

Глазная симптоматика, обусловленная нарушением вегетативной иннервации глазодвигательных мышц, включает выразительный («гневный») взгляд, дрожание век при смыкании, отставание глазного яблока при взгляде в сторону и умеренную инъекцию склер, усиленную пигментацию век, редкое и неполное мигание, выраженный блеск глаз, недостаточную конвергенцию, которые в большей степени являются следствием чрезмерной адренергической стимуляции. Симптомы обычно ремитируют при правильном лечении. Аутоиммунная (инфильтративная, эндокринная, тиреогенная) офтальмопатия характерна для болезни Грейвса – Базедова (рис. 2.6). Она может выявляться одновременно с аутоиммунной патологией ЩЖ или независимо от ее наличия, выраженности и (или) других заболеваний аутоиммунной природы. Выраженность



Рис. 2.6. Различные проявления аутоиммунной орбитопатии

глазных симптомов не зависит от тяжести дисфункции ЩЖ, а отсутствие глазных симптомов не противоречит диагнозу.

Инфильтративная дерматопатия, или претиббиальная микседема (термин в данном случае не совсем удачный, так как истинная микседема – проявление гипотиреоза), характеризуется инфильтрацией протеиноподобным основным веществом (при этом не остаются ямки в случае надавливания на кожу), как правило, претиббиальной области или тыла стопы. На ранних стадиях развития повреждение кожи часто сопровождается зудом и эритемой, по мере развития заболевания кожа приобретает коричневатый оттенок.

У пожилых пациентов, особенно с токсическим узловым зобом, возможно атипичное течение заболевания с проявлениями депрессии и (или) деменции. У большинства не наблюдается экзофтальма или тремора. Для них более характерны фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и слабость.

Острое осложнение тиреотоксикоза – тиреотоксический криз, который развивается внезапно и вызывает целый букет симптомов, проявляющихся поодиночке или в комплексе. Это такие симптомы, как лихорадка, заметная слабость и дряблость мышц, крайнее беспокойство с выраженным эмоциональным возбуждением, спутанность сознания, психоз, кома,

тошнота, рвота, диарея и гепатомегалия с умеренной желтухой. У пациента могут наблюдаться симптомы кардиоваскулярного коллапса и шок. Тиреотоксический криз – это угрожающее жизни состояние. Он требует неотложных терапевтических мероприятий.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома тиреотоксикоза базируется на данных анамнеза, физикального обследования больного и лабораторных исследованиях функции ЩЖ. Определение уровня ТТГ является наилучшим методом верификации диагноза, так как его секреция угнетена у пациентов с гипертиреозом, за исключением случаев, когда имеет место центральный тиреотоксикоз. Практически всегда св.Т₄ повышен. Если уровень св.Т₄ нормальный, а ТТГ низкий, следует определить св.Т₃. У некоторых больных уровень ТТГ снижается без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов. В этом случае верифицируется субклинический тиреотоксикоз.

Рекомендуемый минимальный объем обследования:

1-й этап – общий анализ крови; ТТГ в сыворотке крови, св.Т₄ (при супрессии ТТГ и нормальных значениях св.Т₄ – определение св.Т₃);

2-й этап – УЗИ ЩЖ (при выявлении узлового образования – скintiграфия ЩЖ с ¹³¹I или Tc-99m-пертехнетатом, ТАБ ЩЖ при сочетании с узловой патологией); определение уровней АТ ТПО, АТ рецТТГ, АТ ТГ, ЭКГ, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, базальная гликемия или ОГТТ с 75 г глюкозы).

Причина развития тиреотоксикоза часто определяется клинически (например, установленный анамнез приема лекарственных препаратов, наличие симптомов, характерных для болезни Грейвса – Базедова). При необходимости проведения дифференциальной диагностики, особенно в сочетании с узловым зобом, назначается скintiграфическое обследование, при котором регистрируется повышенное накопление изотопа тканью ЩЖ, позволяющее диагностировать диффузное и парциальное накопление («холодные» и «горячие» узлы). Для верификации болезни Грейвса – Базедова могут определяться АТ рецТТГ, АТ ТПО, реже – АТ ТГ. В тех случаях, когда гипертиреоз вызван случайной передозировкой препаратов йода, характерен низкий уровень накопления изотопа тканью ЩЖ. В табл. 2.9 приведены критерии дифференциальной диагностики.

Таблица 2.9. Дифференциальная диагностика синдрома тиреотоксикоза

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Миокардиты	Тоны сердца приглушены. Отсутствует снижение уровня ТТГ и повышение уровней св.Т ₄ и св.Т ₃ . Имеются воспалительные изменения в общем анализе крови. Отсутствуют глазные симптомы, снижение массы тела, повышенная возбудимость, раздражительность, тремор
Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический или постинфарктный кардиосклероз	Возраст старше 40–50 лет. Имеются дислипидемия, кардиальный анамнез. Тоны сердца приглушены. Отсутствуют снижение уровня ТТГ и повышение уровней св.Т ₄ и св.Т ₃ , глазные симптомы, снижение массы тела, повышенная возбудимость, раздражительность, тремор
Нейроциркуляторная дистония	Отсутствуют снижение массы тела, глазные симптомы. При наличии эмоциональной лабильности тремор крупный, размашистый. Отсутствуют снижение уровня ТТГ и повышение св.Т ₄ и св.Т ₃
Неврогенная анорексия	Сопровождается кахексией, патологической настроенностью на прием пищи и неадекватной оценкой своего состояния. Отсутствуют снижение уровня ТТГ и повышение уровней св.Т ₄ и св.Т ₃ . Не выявляется характерная кардиальная симптоматика (тахикардия, нарушения ритма). Отсутствуют глазные симптомы
Функциональная автономия ЩЖ (унифокальная, мультифокальная или диссеминированная функциональная автономия)	Отсутствуют признаки аутоиммунной офтальмопатии (АИО), претибальной микседемы. Нет ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. По УЗИ выявляется узловое (узловые) образования. При скинтиграфии – избыточное накопление изотопа в проекции узлового образования («горячий» узел)
Центральный тиреотоксикоз (ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз)	Отсутствуют признаки аутоиммунной офтальмопатии (АИО), претибальной микседемы. Нет ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. Снижен уровень ТТГ, повышены уровни св.Т ₄ и св.Т ₃ . Возможно выявление нарушения функции других тропных гормонов
Деструктивный тиреотоксикоз (при тиреоидитах, приеме йодсодержащих препаратов)	Отсутствуют признаки аутоиммунной офтальмопатии, претибальной микседемы. Нет ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. При проведении скинтиграфии изотоп в проекции ЩЖ не накапливается. Имеются клинические проявления тиреоидита (болевого синдром, изменения в общем анализе крови, данные анамнеза)

Лечение. Тактика лечения зависит от причины гипертиреоза и включает использование медикаментозной терапии, хирургического лечения и радиойодтерапии. В большинстве случаев (при отсутствии деструктивного тиреотоксикоза) лечение базируется на использовании тиреостатических препаратов. Общие рекомендации включают щадящий режим, направленный на нормализацию сна, исключение курения, ограничение физических нагрузок.

Медикаментозная терапия. Проводится тиреостатическими препаратами до полной ликвидации клинико-лабораторных проявлений тиреотоксикоза (ее продолжительность не должна превышать 2 года). Основными тиреостатическими препаратами являются производные тионамидов (карбимазол, метимазол, тиамазол и пропилтиоурацил). Эти тиреостатические препараты блокируют тиреоидную пероксидазу, понижают органификацию йода и нарушают реакцию парного соединения (монойодтирозина и дийодтирозина с образованием двух форм тиреоидных гормонов – T_3 и T_4). В высоких дозах пропилтиоурацил также ингибирует периферическую конверсию T_3 и T_4 . При назначении тиреостатической терапии используются две принципиально различные схемы, получившие условные названия «блокируй» и «блокируй–замещай». Схема «блокируй» основана на применении монотерапии тиреостатическим препаратом. Наиболее используемым тиреостатическим препаратом является тиамазол, начальная доза которого составляет 10–40 мг/сут из расчета 0,5–1,0 мг/кг/сут. Максимальная доза может назначаться на срок 2–6 недель, после чего ее начинают снижать на 5 мг под контролем симптоматики и уровней тиреоидных гормонов и ТТГ каждые 5–7 дней до достижения поддерживающей дозы (2,5–5 мг). Вопрос об увеличении дозы тиреостатиков рассматривают после 4–6 недель непрерывной терапии. Продолжительность непрерывной тиреостатической терапии при болезни Грейвса – Базедова должна быть не менее двух лет. В ходе терапии мониторируют клинические проявления тиреотоксикоза, возможные ранние признаки агранулоцитоза (появление афт на слизистых ротовой полости, ангины). В течение первых 6 недель тиреостатической терапии контролируют общий анализ крови 1 раз в 7–14 дней. Позднее в ходе терапии мониторируют АТ реч.ТТГ.

Альтернативная схема «блокируй–замещай» основана на использовании тиреостатической терапии в комбинации

с тиреоидными гормонами. Лечение тиреостатиком проводится по описанной схеме до достижения эутиреоза. После этого дозу тиамазола постепенно снижают (на 5 мг в неделю) и примерно через 2–3 недели переходят на поддерживающую дозу (5–10 мг/сут), которую принимают 12–18 месяцев. Параллельно с момента эутиреоза назначается левотироксин в дозе 50–100 мкг/сут в течение 12–18 месяцев. Цель назначения тиреоидных гормонов – блокада избыточной продукции ТТГ при достижении эутиреоза и предотвращение струмогенного эффекта тиреостатиков. Лечение по схеме «блокируй – замещай» проводится под контролем уровня ТТГ и (желательно) св.Т₄ и клинического состояния больного каждые 4–6 недель. Отдаленные результаты лечения обоими методами при оценке стойкой ремиссии одинаковы.

В среднем при лечении тиреостатиками частота достижения ремиссии колеблется от 15 до 40%, частота поддержания длительной ремиссии (спустя 10 лет) составляет 40–50% больных, достигших медикаментозной ремиссии, а частота рецидивов – 50–60%.

Медикаментозная терапия в качестве основного метода лечения может планироваться только при впервые выявленном (нерецидивном) диффузном зобе небольшого размера (до 40 см³) и отсутствии тяжелых осложнений тиреотоксикоза. Одно из условий успеха терапии – достаточная комплаентность пациента. Важнейшей причиной неэффективности тиреостатической терапии является клиничко-иммунологическая активность, определяемая тяжестью симптоматики тиреотоксикоза, ассоциированной патологии (АИ офтальмопатии, акропатии) и критериев иммунологической активности (уровень АТ рец.ТТГ).

В практике используются препараты йода, которые в фармакологических дозах ингибируют высвобождение Т₃ и Т₄ в течение нескольких часов и органификацию йода. Транзиторный эффект сохраняется от нескольких дней до недели, после чего ингибирующее действие прекращается. Этот эффект используется при подготовке к неотложному хирургическому вмешательству, не связанному со ЩЖ, и (потому что это тоже снижает васкуляризацию ЩЖ) для предоперационной подготовки пациентов с гипертиреозом в случае проведения субтотальной тиреоидэктомии. Обычная доза составляет 2–3 капли (100–150 мг) концентрированного раствора калия йодида 3–4 раза в день или

от 0,5 до 1 г натрия йодида в 1 л 0,9%-го раствора NaCl, введенного внутривенно, медленно, за 12 ч.

Комплексная медикаментозная терапия синдрома тиреотоксикоза кроме тиреостатической терапии включает назначение β -адреноблокаторов, ГКС и симптоматической терапии. При развитии кардиальных осложнений (нарушения сердечного ритма, недостаточность кровообращения), тиреотоксической энцефалопатии, холестатической желтухи и других изменений возникает необходимость проведения дополнительной терапии. Блокаторы β -адренорецепторов оказывают симптоматический эффект ослабления катехоламинергических симптомов тиреотоксикоза (тахикардии, АГ, тремора, раздражительности, потливости, диареи, миопатии) за счет блокады β_1 -адренорецепторов и, не оказывая действия на биосинтез тиреоидных гормонов в ЩЖ, влияют на их внетиреоидный метаболизм с активацией образования реверсивного T_3 и снижением образования св. T_3 из св. T_4 . Эффекты влияния тиреоидных гормонов на периферическую конверсию характерны только для неселективных β -адреноблокаторов. Селективные β_1 -адреноблокаторы оказывают исключительно симптоматическое влияние.

Наиболее известным эффектом ГКС является иммуносупрессивный, который редко используется в лечении тиреотоксикоза при болезни Грейвса – Базедова. Кроме того, ГКС тормозят периферическую конверсию T_4 в T_3 , экскрецию тиреоидных гормонов из тиреоидных фолликулов, потенцируют эффект тиреостатических препаратов, уменьшают лимфоидную инфильтрацию ЩЖ, стимулируют лейкопоз, способствуют восстановлению функции коры надпочечников при развитии относительной надпочечниковой недостаточности при тяжелом течении тиреотоксикоза. В большинстве случаев используют синтетические ГКС преднизолон, метилпреднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут в 1 прием через день. При такой методике лечения сохраняется способность надпочечников адекватно реагировать на стрессовую ситуацию, уменьшается риск развития атрофии коры надпочечников. Для стимуляции лейкопоза при выраженной лейкопении, развившейся на фоне приема тиреостатиков, рекомендуют ежедневный прием преднизолона в суточной дозе 10–30 мг или метилпреднизолона в дозе 8–24 мг до нормализации количества лейкоцитов с постепенным снижением дозы. При развитии тиреотоксического криза всегда имеет место надпочечниковая

недостаточность, для купирования которой используют гидрокортизона гемисукцинат внутривенно в суточной дозе 400–600 мг 4–6 инъекций или преднизолон внутривенно в суточной дозе 200–360 мг (60–90 мг 3–4 раза в сутки). Можно использовать также дексаметазон внутривенно по 1 мл (0,004 г) 4 раза в день. Критерием эффективности проводимой терапии является стабилизация АД.

Таким образом, основные показания для назначения ГКС – тяжелое течение заболевания с выраженным увеличением ЩЖ, упорная лейкопения, развившаяся на фоне лечения тиреостатиками, отсутствие эффекта от лечения тиреостатическими средствами. Кроме того, ГКС являются практически облигатным компонентом терапии выраженной (активной) АИО и тиреотоксического криза.

Адьювантная терапия синдрома тиреотоксикоза определяется превалирующей симптоматикой заболевания и направлена на устранение или минимизацию кардиальных осложнений (нарушения сердечного ритма, недостаточность кровообращения), тиреотоксической энцефалопатии, холестатической желтухи, лейкопении и пр. Принципы лечения вышеназванных проявлений не отличаются от общепринятых в терапевтической практике. Следует отметить, что не рекомендуется использовать препараты, содержащие избыточное количество йода (в первую очередь амиодарона).

В случае неэффективности медикаментозной терапии синдрома тиреотоксикоза при болезни Грейвса – Базедова и невозможности достижения клинико-лабораторной ремиссии через 12–24 месяца от начала лечения, а при наличии факторов, не позволяющих прогнозировать исход в ремиссию (большие размеры зоба, рецидивное течение заболевания, непереносимость тиреостатической терапии), – и ранее, следует прибегнуть к выбору радиоiodтерапии или хирургического лечения. В случаях наличия тиреотоксикоза, вызванного токсической аденомой ЩЖ или токсическим смешанным либо узловым зобом, обусловленным функциональной тиреоидной автономией, тиреостатическая терапия проводится до достижения медикаментозной компенсации, после чего определяются дальнейшие принципы лечения.

Хирургическое лечение. Основным преимуществом хирургического лечения является быстрое достижение компенсации за счет ликвидации тиреотоксикоза при минимальном влиянии на течение ассоциированной АИО. Показа-

ния к хирургическому лечению болезни Грейвса – Базедова, токсической аденомы ЩЖ и токсического смешанного или узлового зоба, обусловленного функциональной тиреоидной автономией, различаются.

При болезни Грейвса – Базедова хирургическое лечение показано в следующих случаях: при невозможности достижения ремиссии на адекватном медикаментозном лечении в течение 12–24 месяцев; рецидивах тиреотоксикоза на фоне неадекватной терапии в течение трех и более лет; объеме ЩЖ более 60 мл; непереносимости тиреостатической терапии; наличии сопутствующей узловой патологии ЩЖ, особенно в молодом возрасте.

Противопоказания для хирургического лечения при болезни Грейвса – Базедова: отсутствие компенсации синдрома тиреотоксикоза; инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, пароксизм мерцательной аритмии и другие острые патологические состояния, ограничивающие плановые хирургические вмешательства; тяжелые хронические соматические заболевания, ограничивающие плановые хирургические вмешательства (недостаточность кровообращения, ХБП, печеночная недостаточность и пр.). Относительным противопоказанием является рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения (увеличивается риск осложнений).

Поскольку сохранение резидуального тиреотоксикоза или его рецидив – одна из самых неблагоприятных ситуаций, возникающих при болезни Грейвса – Базедова и существенно ограничивающих последующие альтернативы лечения, цель операции – удаление большей части железы (предельно субтотальная резекция с оставлением 3–5 г или $2,5 \times 1 \times 1,0$ см ткани железы либо тотальная тиреоидэктомия), что обеспечивает эутиреоз или развитие послеоперационного гипотиреоза и предупреждает рецидив тиреотоксикоза. Послеоперационный гипотиреоз не рассматривается как осложнение хирургического лечения, а является целевым результатом, минимизирующим развитие рецидива заболевания. Более того, клиническая симптоматика гипотиреоза в таких случаях не развивается, так как сразу после хирургического вмешательства начинают заместительную терапию левотироксином.

Осложнения хирургического лечения болезни Грейвса – Базедова: кровотечение (может вызывать асфиксию); парез возвратного нерва (дисфония, афония); гипопаратиреоз; резидуальный манифестный или субклинический тиреотоксикоз; ре-

цидив манифестного или субклинического тиреотоксикоза. Частота послеоперационных осложнений варьирует в широких пределах, что обусловлено различиями в подходах к выбору объема и техники хирургических вмешательств.

При наличии тиреоидной автономии или токсической аденомы ЩЖ хирургический метод лечения в нашей стране – основной. Показанием в этом случае является наличие доказанной тиреоидной автономии (по данным сцинтиграфии), а условием – компенсация тиреотоксикоза. Объем хирургического вмешательства определяется в зависимости от распространенности патологического процесса (лобэктомия, субтотальная тиреоидэктомия).

Альтернативные хирургические методы лечения – эмболизация артерий ЩЖ, радиочастотная деструкция, эндоскопическая хирургия.

Лечение радиоактивным йодом (^{131}I). Является вариантом выбора при недостижении ремиссии тиреотоксикоза тиреостатиками. Метод не инвазивен, высокоэффективен, сравнительно дешев, практически безопасен. Механизм действия ^{131}I заключается в том, что препарат, принятый внутрь, накапливается тканью ЩЖ, распадается в ней с выделением β -частиц с проникающей способностью 1,0–1,5 мм; при этом происходит деструкция ЩЖ и уменьшается образование тиреоидных гормонов. Исход терапии радиоактивным йодом – фиброз ЩЖ, при котором фолликулярные элементы замещаются соединительной тканью, что предохраняет развитие гипотиреоза, являющегося желательным эффектом терапии. Радиоактивный йод выводится в основном с мочой, период полураспада – 8 суток.

Показания к лечению ^{131}I : отсутствие эффекта от консервативной терапии тиреотоксикоза тяжелой и средней степени тяжести (отсутствие клинико-гормональной компенсации в течение не менее 6 месяцев медикаментозной терапии); рецидив после ремиссии, обеспеченной курсом адекватной медикаментозной терапии в течение двух лет; рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения; аллергическая или агранулоцитарная реакция на тиреостатические препараты; наличие соматических противопоказаний к хирургическому лечению; категорический отказ больного от хирургического лечения.

Противопоказания к лечению ^{131}I : возраст до 18 лет; беременность и лактация; низкая радиойоднакопительная способ-

ность ЩЖ (эутиреоидное накопление); наличие зоба более 100 см³; обусловленный зобом стеноз трахеи, подлежащий срочному хирургическому лечению; наличие узловой патологии ЩЖ, при которой имеется клиническое либо УЗ-подозрение на злокачественную опухоль; агранулоцитоз, лейкопения менее $3 \cdot 10^9/\text{л}$ (на момент направления на лечение); активные формы гепатита, цирроз печени, ХБП, нарушение функций органов малого таза; заболевания ЦНС и психические заболевания, при которых могут возникнуть нарушения поведенческого характера (в связи с необходимостью длительного пребывания в режимном отделении); аллергические реакции на йодсодержащие препараты.

Ожидаемым исходом радиойодтерапии является гипотиреоз.

Субклинический гипертиреоз характеризуется низким содержанием ТТГ у пациентов с нормальными уровнями св.Т₄ и св.Т₃ при отсутствии симптомов гипертиреоза. Пациенты с низким уровнем сывороточного ТТГ имеют больший риск развития фибрилляции предсердий (особенно в пожилом возрасте), снижения минеральной плотности костной ткани, большую частоту переломов костей и более высокую смертность.

Основные причины субклинического гипертиреоза: формирование тиреоидной автономии, прием левотироксина или йодсодержащих препаратов (амиодарона). Лечение назначается пациентам с эндогенным субклиническим гипертиреозом (при уровне сывороточного ТТГ менее 0,1 МЕ/л), особенно в случае наличия фибрилляции предсердий или снижения МПК. Как правило, в этом случае назначается радиоактивный йод или курс тиреостатической терапии. При выявлении тиреоидной автономии рекомендуется хирургическое лечение.

Тиреотоксический криз – критическое состояние, которое возникает у больных тяжелыми формами тиреотоксикоза различной этиологии, характеризующееся резким повышением уровней тиреоидных гормонов и требующее срочной госпитализации, так как в случае неоказания медицинской помощи в 100% случаев наступает летальный исход. Тиреотоксический криз чаще развивается у женщин с болезнью Грейвса – Базедова.

Этиология и патогенез. Факторы, располагающие к развитию тиреотоксического криза, – хирургическое лечение ЩЖ (особенно при проведении хирургического вмешательства

ства у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом); резкое прекращение приема тиреостатических лекарственных препаратов; длительный стресс на фоне тиреотоксикоза; травмы ЦЖ; роды; лечение радиоактивным йодом в стадии выраженной декомпенсации тиреотоксикоза; интеркуррентные заболевания в острой фазе (инфекционные, хронические) и др.

Основной механизм патогенеза тиреотоксического криза – внезапное высвобождение в кровь больших количеств тиреоидных гормонов, усиление проявлений надпочечниковой недостаточности, активность симпатико-адреналовой и высших отделов нервной системы. Развивающиеся при тиреотоксическом кризе нарушения в различных органах и тканях обусловлены токсическим влиянием тиреоидных гормонов, избыточной продукцией катехоламинов или повышением чувствительности к ним периферических тканей, нарастающим дефицитом гормонов коры надпочечников.

Клиническая картина. При развитии тиреотоксического криза в его начале сознание сохранено, отмечается резкое возбуждение (вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями). Незадолго до комы возбуждение сменяется протрацией, адинамией, мышечной слабостью, апатией. При осмотре: лицо красное, резко гиперемировано, глаза широко раскрыты, мигание редкое, профузная потливость, в дальнейшем сменяющаяся сухостью кожи вследствие выраженного обезвоживания. Важным клиническим признаком является гипертермия: температура тела достигает 41–42 °С, кожа горячая, гиперемированная. Со стороны органов пищеварения: язык и губы сухие, потрескавшиеся, тошнота, неукротимая рвота, профузный понос, возможны разлитые боли в животе, увеличение печени и развитие желтухи. Выражены сердечно-сосудистые нарушения; пульс частый, аритмичный, слабого наполнения, при аускультации сердца определяются тахикардия, мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, систолический шум в области верхушки сердца. В начале криза отмечается повышение систолического АД, сопровождающееся снижением диастолического АД. При развитии криза и несвоевременном оказании помощи АД резко снижается до критических значений. Обезвоживание и снижение АД приводят к развитию олиго- или анурии. При прогрессировании криза развивается тиреотоксическая кома, характеризующаяся полной потерей сознания, коллапсом и усугублением перечисленной симптоматики.

Различают следующие стадии тиреотоксического криза: I стадия – ЦНС не поражается; II стадия – отмечаются такие поражения ЦНС, как нарушения сознания и координации движений, ступор и т.д.; при III стадии больной впадает в кому.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика основана на клинической симптоматике и данных анамнеза; диагноз подтверждается значительным повышением уровней св.Т₃ и св.Т₄. Дифференциальную диагностику проводят с острым гипокортицизмом, острой сердечно-сосудистой недостаточностью, синдромом острого живота, острым психозом, бронхиальной астмой.

Лечение. Пациент госпитализируется в отделение интенсивной терапии и реанимации, при отсутствии такого отделения – в эндокринологическое или терапевтическое отделение. Лечение направлено на снижение содержания в крови тиреоидных гормонов, купирование надпочечниковой недостаточности, ликвидацию дегидратации, снижение проявлений интоксикации и электролитных нарушений, купирование гиперреактивности симпатической нервной системы, нормализацию функции сердечно-сосудистой системы, устранение гипертермии, купирование нервного и психомоторного возбуждения.

Первоочередная задача патогенетического лечения – снижение содержания в крови тиреоидных гормонов. С этой целью назначаются тиреостатический препарат тиамазол в дозе 60–80 мг и далее по 30 мг каждые 6–8 ч орально либо через зонд или при рвоте ректально (общая суточная доза может быть доведена до 100–160 мг). Для подавления секреции тиреоидных гормонов возможно незамедлительное внутривенное введение 10 мл 10%-го раствора йодида натрия или 1%-го раствора Люголя, приготовленного с йодистым натрием взамен йодистого калия, в количестве 100–250 капель в 1 л изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы.

Наиболее эффективным методом лечения тиреотоксического криза является плазмаферез, позволяющий быстро выводить большие количества тиреоидных гормонов и иммуноглобулинов, циркулирующих в крови. Для купирования надпочечниковой недостаточности рекомендуется использовать гидрокортизона гемисукцинат – внутривенно в суточной дозе 400–600 мг. Эта доза распределяется на 4–6 инъекций, так как длительность действия препарата составляет около 3–4 ч, по-

сколькx гидрокортисон обладает не только глюкокортикоидным, но и минералокортикоидным эффектом и поэтому лучше стабилизирует АД. При его отсутствии назначается преднизолон внутривенно в суточной дозе 200–360 мг (60–90 мг 3–4 раза в сутки). Глюкокортикостероидные препараты оказывают заместительное действие, устраняя глюкокортикоидную недостаточность, стабилизируя АД, электролитный профиль, уменьшают периферическую конверсию T_4 в T_3 и высвобождение тиреоидных гормонов из ЩЖ. Параллельно для устранения дегидратации и интоксикации производится внутривенная капельная инфузия 5%-го раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера в количестве 3–4 л/сут. При выраженной рвоте и диарее проводится коррекция электролитных нарушений (гипохлоремии, гипокальциемии и гипокальциемии).

Купирование гиперреактивности симпатической нервной системы проводится β -адреноблокаторами, которые ослабляют влияние катехоламинов на миокард, уменьшают потребность миокарда в кислороде, способствуют урежению ритма сердца, оказывают антиаритмическое действие, снижают высокое систолическое АД.

Для нормализации деятельности сердечно-сосудистой системы может быть использован допамин. Купирование нервного и психомоторного возбуждения проводят путем назначения 2–4 мл 0,25%-го раствора дроперидола, 1 мл 0,5%-го раствора галоперидола или 2–4 мл 0,5%-го раствора седуксена внутривенно. Эти препараты могут значительно снижать АД, поэтому должны применяться под тщательным контролем АД.

Для снижения температуры тела рекомендуется охлаждение больного (пузыри со льдом, влажные холодные обтирания, обтирания эфирно-спиртовой смесью, охлаждение вентилятором) и внутримышечное введение литической смеси. Не рекомендуется применять в качестве жаропонижающих средств салицилаты и ацетилсалициловую кислоту, так как они конкурируют с тироксином и трийодтиронином за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень св. T_4 и св. T_3 .

Средняя продолжительность тиреотоксического криза составляет 3–4 суток, однако интенсивная терапия должна проводиться значительно дольше (7–10 суток) до полного устра-

нения всех клинических проявлений криза и нормализации уровня тиреоидных гормонов.

Прогноз зависит от своевременности и адекватности лечебных мероприятий.

2.3. Хронический аутоиммунный тиреозит

Хронический аутоиммунный тиреозит (хронический лимфоцитарный тиреозит, тиреозит Хашимото) – хроническое аутоиммунное органоспецифическое воспалительное заболевание ЩЖ, сопровождающееся ее лимфоцитарной инфильтрацией с последующим фиброзным замещением. Описан в 1912 г. Х. Хашимото.

Этиология и патогенез. В основе патогенеза АИТ лежит комплекс факторов, который включает полиморфизм ряда генов, определяющих более высокий риск индукции данной патологии с нарушением иммунного ответа Т-лимфоцитов, взаимодействующих с иницилирующими и индуцирующими факторами (средовые воздействия, вирусные и микробные инфекции, антропогенные загрязнители и пр.), которые вызывают первичное высвобождение антигенов в кровь. Связь АИТ с HLA-DR5 была отмечена для гипертрофического варианта, с HLA-DR3 – для атрофического. В европейской популяции выявляется ассоциация АИТ с HLA-DQw7(DQB1*0301), среди японцев – с HLA-DRw53, китайцев – с HLA-DR9. У женщин АИТ регистрируется в 10–15 раз чаще, при этом пики заболеваемости наблюдаются в пубертате, после беременностей, родов, аборт, в возрасте старше 35 лет, в перименопаузе и постменопаузе. При АИТ возможно развитие деструкции фолликулов ЩЖ, что может сопровождаться симптоматикой деструктивного тиреотоксикоза. Далее при замещении тиреоидной ткани фиброзной постепенно развивается гипотиреоз. В 25–30% случаев имеет место семейный анамнез АИТ. Бессимптомное носительство АТ ТПО и АТ ТГ регистрируется у 56% сибсов и по крайней мере у одного из родителей.

Морфологически АИТ характеризуется распространенной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с лимфоидными фолликулами и фиброзным рубцеванием.

Клиническая картина. Данное заболевание отличается «многоликостью» индивидуальных проявлений. Для него ха-

рактены в большинстве случаев асимптомные или субклинические варианты. Ранние клинические признаки неспецифичны. Возможны проявления субклинического или явного гипотиреоза с соответствующими клиническими «масками».

Жалобы на дискомфорт, ощущение «подавливания» в области передней поверхности шеи, усиливающееся во время ночного сна, «чувство обруча» достаточно распространены у женщин. Нет параллелизма между степенью выраженности симптомов заболевания и размерами зоба. В зависимости от функционального состояния ЩЖ жалобы могут отражать симптоматику тиреотоксикоза или гипотиреоза.

В 65–80% случаев АИТ имеет место зобный, или гипертрофический, вариант, в остальных случаях – отсутствие изменений ЩЖ или уменьшение ее размеров вплоть до атрофии (3–5%). Зоб может быть диффузным, диффузно-узловым или диффузно-узловым (очень редкий вариант, когда узел имеет капсулу, но в нем выявляется лимфоплазмоцитарная инфильтрация). В старших возрастных группах достаточно часто отмечается сочетание АИТ и собственно узловой патологии ЩЖ как доброкачественной (узловой коллоидный зоб, аденома, киста, кистоаденома), так и злокачественной (папиллярный, фолликулярный, атипичный рак, лимфома и т.д.).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз АИТ устанавливается только при выявлении сочетания трех признаков:

- 1) выявление диагностических уровней антитиреоидных антител (наиболее информативно определение уровней АТ ТПО);
- 2) наличие характерной сонографической картины (гипоэхогенность тиреоидной ткани);
- 3) подтверждение наличия первичного гипотиреоза по уровню ТТГ.

Наличие двух из трех указанных признаков дает возможность верифицировать вероятностный диагноз при отсутствии гипотиреоза. Сочетание гипотиреоза с любым из перечисленных признаков позволяет установить диагноз. При диагностике важно оценить сочетание с другой аутоиммунной патологией.

Сонографически при АИТ выявляют увеличение обеих долей и перешейка, диффузное или пестрое снижение эхогенности ткани ЩЖ (чувствительность признака достигает 85%). Проведение скинтиграфии ЩЖ нецелесообразно. Наличие деструктивного тиреотоксикоза и гипотиреоза характеризует-

ся отсутствием захвата радиофармпрепарата («немая» железа). Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ используется не для верификации диагноза АИТ, а для исключения сочетания АИТ с узловой патологией ЩЖ.

Сам по себе АИТ не угрожает жизни больного, о чем тот и должен быть предупрежден. Своевременная верификация диагноза АИТ необходима из-за возможности снижения функции ЩЖ и связанных с этим рисков нарушения репродуктивного здоровья (снижения фертильности, невынашивания беременности), а также гипотиреоза матери для развития нервной системы плода и будущего IQ ребенка.

Дифференциальная диагностика проводится в основном с заболеваниями, сопровождающимися синдромом зоба и тиреотоксикоза (табл. 2.10).

Таблица 2.10. Основные отличия некоторых патологических состояний от АИТ

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Болезнь Грейвса – Базедова (общие признаки – слабость, похудание, наличие увеличения ЩЖ)	Выраженность симптомов тиреотоксикоза незначительная (часто – случайная находка), купируются в течение нескольких месяцев; ЩЖ плотная, уровень АТ ТПО значительно повышен. Снижение уровня ТТГ и повышение уровня св.Т ₄ незначительное. При сцинтиграфии – «немая» ЩЖ
Лимфоцитарный послеродовой тиреоидит (общие признаки – клинические проявления гипо- или гипертиреоза)	Связь с родами, купирование симптоматики в течение 6 месяцев
Простой нетоксический зоб (общие признаки – дискомфорт в шее, наличие зоба)	Отсутствие клинических и лабораторных признаков нарушения функции ЩЖ и повышения уровня АТ ТПО

Лечение и прогноз. Специфическое лечение, способное эффективно воздействовать на аутоиммунный процесс и предотвратить развитие гипотиреоза, не разработано. Иммуносупрессивная терапия не показана с учетом соотношения вред/польза. При развитии гипотиреоза инициируют заместительную терапию тиреоидными гормонами. Носительство АТ ТПО при сохранной функции ЩЖ предопределяет значительное повышение риска развития гипотиреоза.

2.4. Аутоиммунная орбитопатия

Аутоиммунная орбитопатия (эндокринная офтальмопатия, инфильтративная офтальмопатия, отечный экзофтальм) – генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты со вторичным вовлечением глаза, характеризующееся в разной степени выраженным экзофтальмом и ограничением подвижности глазных яблок, возможными изменениями роговицы, диска зрительно-го нерва, нередко с внутриглазной гипертензией. В большинстве случаев АИО ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ: в 80–90% случаев – с болезнью Грейвса – Базедова и является наиболее частым ее экстратиреоидным проявлением; в 5–10% – с АИТ; до 5–10% случаев встречается у лиц без тиреоидной патологии. Как правило, АИО имеет легкое течение, склонна к самопроизвольной ремиссии при нормализации функции ЩЖ. Около 3–5% случаев АИО имеет тяжелое течение, угрожающее зрению.

Этиология и патогенез. Выявлены экзогенные факторы риска развития и прогрессирования АИО (курение, нарушение функции ЩЖ) и эндогенные (генетическая предрасположенность, возраст старше 35 лет, женский пол, европеоидная раса).

В последние годы наибольшее признание получила аутоиммунная теория патогенеза АИО как самостоятельного заболевания, развивающегося по общим законам аутоиммунного процесса, но имеющего свои особенности. Возможным кандидатом в патогенезе АИО является рец.ТТГ и вырабатываемые к нему антитела. Генетический дефект в иммунной системе, тесно связанный с системой HLA: HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, определяет недостаточность органоспецифических Т-лимфоцитов супрессоров (CD8+) и активацию Т-хелперов (CD4+) к тиреоидному антигену и инфильтрацию железы лимфоцитами, выделение цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), активацию В-лимфоцитов к синтезу тиреоид-стимулирующих АТ рец.ТТГ на тироцитах. Наличие общего антигена (рец.ТТГ) в орбитальных фибробластах предопределяет влияние на орбиту цитотоксических Т-лимфоцитов, цитокинов, аутоантител с развитием воспаления и увеличением синтеза гликозаминогликанов и гиалуриновой кислоты, что приводит к увеличению в объеме ретробульбарной клетчатки и развитию инфиль-

тративной экзофтальмопатии и офтальмоплегии с возможным вовлечением в процесс зрительного нерва (активная, или динамическая, фаза). В последующем проявления воспалительного процесса минимизируются и возможны развитие ремиссии или фиброзных изменений в тканях глазницы с фиксированным экзофтальмом, глазодвигательными нарушениями, стойкой ретракцией верхнего века и пр. (статическая, или фиброзная, стадия).

Клиническая картина. Она варьирует в широком диапазоне и характеризуется наличием специфических глазных симптомов тиреотоксикоза: симптом Грефе – отставание верхнего века при взгляде вниз, симптом Дельримпля – широкое раскрытие глазных щелей, симптом Мёбиуса – нарушение конвергенции, симптом Кохера – появление участка склеры между верхним веком и радужкой при взгляде вниз (рис. 2.6). Кроме того, появляются симптомы воспаления – ощущение песка в глазах, слезотечение, светобоязнь, диплопия при взгляде в сторону, косоглазие, болевые ощущения, необъяснимое снижение остроты зрения, резкое выпячивание глазного яблока из орбит (экзофтальм, подвывих глазного яблока), выраженный отек роговицы, неполное смыкание век, отек диска зрительного нерва.

Легкая АИО проявляется незначительным снижением качества жизни и характеризуется одним или двумя из следующих признаков: ретракция века меньше 2 мм; незначительные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм выше нормы для пола и расы (< 3 мм); транзиторная диплопия или отсутствие диплопии; поражение роговицы с положительным эффектом при лечении смягчающими глазными средствами. При АИО умеренной тяжести выявляются орбитопатия с ретракцией века (≥ 2 мм), умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм (≥ 3 мм выше нормы), непостоянная или постоянная диплопия. Тяжелая АИО, угрожающая потерей зрения (оптическая нейропатия и (или) повреждение роговицы), обычно сочетается с оптической нейропатией и характеризуется высоким риском или наличием повреждения и перфорации роговицы, хориоидальными складками или подвывихом глазного яблока.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз АИО устанавливается, как правило, при наличии ассоциации с аутоиммунной патологией ЩЖ и характерных клинических проявлений.

Для описания состояния глаз используется классификация NOSPECS (аббревиатура по первым буквам английских названий клинических проявлений) (табл. 2.11).

Таблица 2.11. NOSPECS-классификация АИО (М.Р. Mourits, 1989)

Класс	Степень	Изменения
0(N)		Нет признаков или симптомов
1(O)		Только признаки (ощущение инородного тела, слезотечение, фотофобия)
2(S)	0	Вовлечение мягких тканей с симптомами и признаками отсутствуют
	a	Минимальные
	b	Средней выраженности
	c	Выраженные
3(P)	0	Проптоз соответствует нормальным показателям
	a	Увеличение на 3–4 мм
	b	Увеличение на 5–7 мм
	c	Увеличение на 8 мм и более
4(E)	0	Вовлечение глазодвигательных мышц отсутствует
	a	Незначительное ограничение подвижности глазных яблок
	b	Ограничение подвижности глазных яблок
	c	Фиксация глазных яблок
5(C)	0	Вовлечение роговицы отсутствует
	a	Умеренное повреждение
	b	Изъязвление
	c	Помутнения, некрозы, изъязвления
6(S)	0	Вовлечение зрительного нерва (визуальная активность) > 0,67
	a	0,67–0,33
	b	0,32–0,10
	c	< 0,10

Для оценки активности патологического процесса рекомендуется использовать классификационную систему с уточнением индекса клинической активности. В соответствии с этим индексом активность определяется после двух последовательных осмотров и обозначается от 0 до 10 (каждый признак соответствует 1 баллу); АИО считается активной при трех и более баллах.

Критерии шкалы клинической активности: спонтанная ретробульбарная боль; боль при взгляде вверх или вниз; покраснение век; инъекция конъюнктивы; отек век; хемоз; воспали-

ние карункулы; увеличение экзофтальма на 2 мм и более за 3 месяца наблюдения; снижение остроты зрения на одну линию или более в таблице Снеллена (с использованием диафрагмы) за 3 месяца наблюдения; уменьшение подвижности глазных яблок в любом направлении на 5° и более в период от одного до трех месяцев.

Дифференциальная диагностика проводится для исключения объемных процессов орбиты (ретробульбарные опухоли, инфильтративные заболевания глазницы и др.), аномалий развития черепа и верификации аутоиммунной патологии ЦЖ.

Лечение. Начинают с общих рекомендаций: своевременное достижение и длительное поддержание эутиреоидного состояния; отказ от курения и (или) уменьшение количества сигарет, выкуриваемых в день. Симптоматическое лечение начинают при наличии симптомов повреждения роговицы, которые часто сопутствуют активной АИО. Рекомендуются препараты искусственной слезы и (или) мази, гели на ночь при неполном смыкании век для защиты роговицы, ношение солнцезащитных очков, пребывание во время сна с приподнятым изголовьем, местное применение ГКС.

Патогенетическое лечение включает иммуносупрессивную терапию или рентгенотерапию. Показания к проведению иммуносупрессивной терапии: прогрессирующий экзофтальм с симптомами воспаления и болевым синдромом; выраженный периорбитальный отек в сочетании с хемозом, сосудистым застоем, ретракцией век и экзофтальмом; рецидив офтальмопатии; умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва. Иммуносупрессивная терапия не показана: при стабильной, хронической ретракции век или диплопии; стабильном, не прогрессирующем экзофтальме; в стадии фиброза. При пероральном приеме необходимо назначать ГКС на длительный период с начальной дозы 80–100 мг преднизолона либо 1,0–1,5 мг/кг в течение 2–4 недель ежедневно или по альтернирующей схеме с последующим снижением (курсовая доза в среднем 3,0–3,3 г).

В случае неэффективности орального лечения или при наличии быстро прогрессирующих и тяжелых форм АИО с угрозой компрессии зрительного нерва может быть использована пульс-терапия в различных схемах. Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г на курс лечения. Для проведения иммуносупрессивной терапии можно использовать цитостатики, например циклоспорин А в дозе 7,5–10 мг/сут

в течение 3–6 месяцев. Возможно проведение плазмафереза как дополнительного метода элиминации антител.

Альтернативным методом лечения АИО является рентгенотерапия на область орбит в случаях тяжелого течения и быстрого прогрессирования, умеренной компрессии зрительного нерва, наличия противопоказаний к иммуносупрессии. Назначается доза 20 Гр на ткани орбиты. Рентгенотерапия противопоказана при наличии диабетической или гипертонической ретинопатии и в стадии фиброза.

Хирургическое лечение АИО показано при наличии необратимых изменений (экзофтальм, двоение, ограничение подвижности глазных яблок), которые снижают трудоспособность и качество жизни пациента. Орбитальная декомпрессия рекомендована пациентам с активной АИО без положительного эффекта от назначения ГКС, когда ожидание спонтанной инактивации процесса может быть опасным для зрения. При неактивной АИО декомпрессию для коррекции экзофтальма откладывают на 6 месяцев, при этом пациент должен находиться в эутиреозе. Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид пациента.

2.5. Подострый тиреодит

Подострый тиреодит (тиреодит де Кервена, гранулематозный тиреодит) – воспалительное заболевание ЩЖ вирусной этиологии, проявляющееся синдромом тиреотоксикоза в сочетании с локальной и общей инфекционно-воспалительной симптоматикой. Распространенность – 1–5% среди тиреоидной патологии. Чаще встречается у лиц в возрасте от 30 до 60 лет, причем в женской популяции в 5 раз чаще.

Этиология и патогенез. Причиной развития подострого тиреодита является вирусная инфекция (аденовирусы, грипп, эпидемический паротит, корь и пр.). Установлена генетическая предрасположенность к данному заболеванию: выявляется ген HLA-BW35, а также отмечается увеличение частоты выявления генов HLA-DR5. Вирус внедряется и разрушает тироцит, в результате чего фолликулярное содержимое попадает в кровеносное русло и приводит к развитию симптоматики тиреотоксикоза при отсутствии гиперфункции ЩЖ. Воспалительная реакция сопровождается деструкцией, деге-

нерацией фолликулов, уменьшением или исчезновением коллоида. В начале заболевания отмечается инфильтрация нейтрофилами, полиморфно-ядерными и гигантскими клетками, которые состоят из гистиоцитов, агрегированных вокруг коллоида («псевдогигантские клетки»). При подостром тиреоидите гистологическая картина характеризуется интерстициальным отеком, фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками, деструкцией тиреоидной паренхимы. В процессе заболевания нейтрофильная инфильтрация сменяется лимфоидной, в дальнейшем в пораженном участке развивается фиброз.

Клиническая картина. Подострый тиреоидит чаще всего манифестирует после перенесенной вирусной инфекции (обычно через 5–6 недель) верхних дыхательных путей. Одним из первых синдромов является болевой, возникающий в результате отечности ЩЖ и растяжения ее капсулы. В начале заболевания боль локализуется на одной стороне передней поверхности шеи, усиливается при глотании, иррадирует в нижнюю челюсть, ухо, затылок с соответствующей стороны. В дальнейшем боль распространяется и на другую сторону шеи. Характерна субфебрильная температура, повышение пульсового АД, слабость, снижение работоспособности, боли в мышцах и суставах.

В развитии подострого тиреоидита выделяют четыре стадии:

I – тиреотоксическая (4–10 недель) за счет пассивного высвобождения тиреоглобулина и избытка тиреоидных гормонов из фолликулов ЩЖ в результате ее деструкции, клинически может проявляться тахикардией, потливостью, раздражительностью, снижением массы тела;

II – эутиреоидная (1–3 недели);

III – гипотиреоидная (2–6 месяцев);

IV – выздоровления.

Течение заболевания чаще острое, но может быть рецидивирующим. Подострый тиреоидит имеет сезонный характер, манифестирует в осенне-зимний период.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В диагностике важное место занимают клинические проявления и данные анамнеза: боль в области ЩЖ, симптомы тиреотоксикоза, субфебрилитет, которые отмечаются через 5–6 недель после перенесенной инфекции. Пальпаторно: ЩЖ увеличена в размерах, плотная, резко болезненная в начале развития заболевания. Участок воспаления чаще ограниченный и локализуется

ся в одной из долей ЩЖ или в перешейке. При длительном течении заболевания может мигрировать в другую долю. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При лабораторном исследовании отмечается выраженное повышение скорость оседания эритроцитов – СОЭ (до 50–80 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и нормальной лейкоцитарной формуле (возможен лимфоцитоз), снижение уровня ТТГ, иногда повышение уровней T_4 и T_3 .

Инструментальные исследования включают УЗИ ЩЖ (увеличение размеров железы; зоны пониженной эхогенности, нечетко ограниченные в одной или обеих долях) и сцинтиграфию (снижение или отсутствие захвата радиофармпрепарата в результате деструктивного тиреотоксикоза – «немая» ЩЖ). Тонкоигольная аспирационная биопсия обычно не проводится, поскольку может способствовать ухудшению состояния пациента (характерны гигантские многоядерные клетки).

Для подтверждения диагноза подострого тиреоидита выполняется тест Крайля: назначается 20–40 мг/сут преднизолона. Через 24–72 ч от начала приема препарата при подостром тиреоидите отмечается уменьшение болевого синдрома в области шеи, улучшение самочувствия пациента и постепенное снижение СОЭ.

Подострый тиреоидит необходимо дифференцировать с другими заболеваниями ЩЖ и нетиреоидной патологией (табл. 2.12), сопровождающейся болями в передней области шеи, ухе, нижней челюсти (острый тиреоидит, болезнь Грейвса – Базедова, кровоизлияния в кисту, недифференцированный рак ЩЖ, фарингит, эзофагит, средний отит, десневой или пародонтальный абсцесс, флегмона шеи).

Таблица 2.12. Основные отличия некоторых патологических состояний от подострого тиреоидита

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
1	2
Острый гнойный тиреоидит	Отсутствуют симптомы тиреотоксикоза, ЩЖ плотная, возможно с размягчением и флюктуацией. Пальпируются региональные лимфатические узлы со стороны уплотнения в ЩЖ. В общем анализе крови лейкоцитоз, сдвиг формулы влево. Уровни ТТГ и св. T_4 в норме

1	2
Кровоизлияние в кисту ЩЖ	Появление боли в проекции ЩЖ связано с травмой (даже минимальной). Отсутствуют клинические и лабораторные признаки нарушения функции ЩЖ и повышение уровня АТ ТПО. Общий анализ крови без патологии
Средний отит	Боль при надавливании на ушной козелок, ЩЖ незначительно болезненна. Отсутствуют клинические и лабораторные признаки нарушения функции ЩЖ и повышение уровня АТ ТПО. В общем анализе крови лейкоцитоз, сдвиг формулы влево

Лечение. Лечебная тактика подострого тиреоидита включает назначение ГКС (преднизолон) в таблетированной форме по 30–40 мг/сут в течение 1–3 недель (до нормализации СОЭ) с последующим уменьшением дозы на 5 мг в неделю (при быстром снижении отмечается усиление болевого синдрома). Продолжительность лечения обычно составляет 2–3 месяца. Критерием эффективности является отсутствие болевого синдрома (обычно исчезает на 2–3-й день лечения), нормализация температуры тела и снижение СОЭ.

Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначаются β-адреноблокаторы, которые снимают клинические проявления тиреотоксикоза (вызванные преобладанием тонуса симпатической нервной системы) и увеличивают конверсию T_4 в реверсивный T_3 , что способствует снижению концентрации св. T_3 в сыворотке крови с уменьшением проявления гиперфункции ЩЖ. Антитиреоидные антибактериальные препараты не показаны. При легкой форме заболевания возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в максимальных терапевтических дозах. При отсутствии болевого синдрома, снижении температуры тела, нормализации СОЭ дозу уменьшают постепенно вплоть до полной отмены.

Подострый тиреоидит чаще всего заканчивается выздоровлением. У ряда пациентов имеет рецидивирующее течение. Возможно развитие транзиторного и манифестного гипотиреоза при многократных тяжелых рецидивах заболевания.

2.6. Фиброзный тиреодит

Фиброзный тиреодит (*хронический фиброзный инвазивный тиреодит Риделя*) – редкое заболевание ЩЖ неясной этиологии, характеризующееся замещением ее фиброзной тканью с инвазией в окружающие ткани. Часто сочетается с медиастинальным и ретроперитонеальным фиброзом (болезнь Ормонда) и артериитом Такаясу.

Распространенность фиброзного тиреодита составляет 1,06 на 100 000 населения. Соотношение мужчин к женщинам 1 : 2–1 : 4.

Этиология и патогенез. Причина развития фиброзного тиреодита четко не установлена. Предположение, что он является последующей стадией АИТ, не подтвердилось. У 45% пациентов с фиброзным тиреодитом выявляются антитела к антигенам ЩЖ, показана экспрессия генов HLA-DR и гена, ответственного за синтез белка температурного шока с молекулярной массой 72 кДа (килодальтона), что свидетельствует о наличии клеточно-опосредованного иммунитета, а это, возможно, указывает на участие аутоиммунных механизмов в развитии заболевания. Сочетание фиброзного тиреодита с медиастинальным и ретроперитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом и ретробульбарным фиброзом указывает на фиброзное поражение различных органов, т.е. на системный фиброзирующий синдром Ормонда.

При фиброзном тиреодите отмечается диффузное увеличение ЩЖ, нормальная структура которой замещается фиброзной тканью с ее инвазией в окружающие ткани, развитие гипотиреоза с небольшой инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками.

Клиническая картина. Течение заболевания в большинстве случаев бессимптомное. Характерны неприятные ощущения в области шеи и при глотании, медленно развивающаяся дисфагия, нарушение дыхания, кашель, огрубение голоса, афония (редко). Развитие данных симптомов обусловлено сдавлением фиброзной тканью близлежащих органов. В начале заболевания состояние ЩЖ эутиреоидное, в дальнейшем развивается гипотиреоз.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Зоб имеет необычную плотность («каменный» либо «деревянный»), может захватывать одну или обе доли ЩЖ. При пальпации ЩЖ отмечается увеличение ее размеров, повышенная плотность,

ограниченная подвижность при глотании (спаяна с окружающими тканями). При лабораторном и гормональном исследовании патология не выявляется. По результатам скинтиграфии отмечается снижение эктогенности паренхимы ЩЖ, выявляются «холодные» узлы. Тонкоигольная аспирационная биопсия малоинформативна. Патоморфологически отмечается распространенный фиброз с проникновением грубоволокнистой соединительной ткани через капсулу в мышцы шеи, что в тяжелых случаях может имитировать фибросаркому, и атрофия паренхимы (фолликулярные элементы образуют отдельные островки в фиброзной ткани). Тиреоциты сохранившихся фолликулов резко уплощены, коллоид практически отсутствует.

Фиброзный тиреоидит целесообразно дифференцировать с раком ЩЖ. Основа дифференциальной диагностики – результаты ТАБ, а УЗИ и скинтиграфия имеют вспомогательный характер.

Лечение. Тактика лечения фиброзного тиреоидита зависит от клинической симптоматики. При снижении функции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином натрия. При сдавлении окружающих тканей, прогрессирующей инвазии показано оперативное лечение – тиреоидэктомия.

2.7. Немой лимфоцитарный тиреоидит

Немой (безболевой, молчащий, безмолвный) лимфоцитарный тиреоидит (silent thyroiditis) включает патологические состояния, которые протекают с клинической картиной подострого тиреоидита с исключением болевого синдрома. Немой лимфоцитарный тиреоидит является в большинстве случаев основной причиной послеродовой тиреоидной дисфункции и встречается примерно у 5–10% женщин в послеродовом периоде. Заболевание характеризуется нарушением функции ЩЖ с развитием симптомов сначала гипертиреоза, затем гипотиреоза и восстановлением эутиреоидного состояния. В литературе более часто эта форма тиреоидита описывалась под названием послеродового тиреоидита, который, как правило, развивается через 1–3 месяца (до 9 месяцев) после родов. Его течение имеет фазовый характер и спонтанное разрешение к 12 месяцам после родов. Термин «немой» произошел от отсутствия способности захвата радиофармпрепарата ЩЖ при скинтиграфии.

Этиология и патогенез. Они аналогичны этиологии и патогенезу АИТ, поскольку существует точка зрения, определяющая немой тиреоидит как форму АИТ. Механизм запуска аутоагрессии при этой патологии уточняется. В качестве одного из возможных триггерных механизмов рассматривается активация аутоиммунитета в послеродовом периоде как результат прекращения иммуносупрессии, развивающейся в периоде беременности. Носительство тиреоидных антител до планирования и в период беременности является признаком высокого риска (до 60–70%) развития аутоиммунной патологии ЩЖ, в том числе и послеродового тиреоидита.

Клиническая картина. Немой тиреоидит протекает в виде двух клинических форм (спорадический и послеродовой тиреоидит) с однотипными клиническими и лабораторными признаками. Варианты течения включают возможное развитие: гиперфункции ЩЖ с исходом в гипо- и эутиреоз; гипертиреоза с исходом в эутиреоз, минуя стадию гипотиреоза; гипотиреоза с исходом в эутиреоз. Спорадическая форма немой тиреоидита характеризуется острым началом с наличием у пациентов жалоб, в большинстве случаев типичных для гиперфункции ЩЖ (раздражительность, усталость, общая слабость, снижение массы тела, сердцебиение и др.). Послеродовой немой тиреоидит развивается в послеродовом периоде (обычно с 12-й до 16-й недели) и характеризуется различной степенью выраженности безболевого увеличения размеров ЩЖ (зоба), наличием симптомов гипертиреоза в течение нескольких недель с развитием в последующем кратковременного состояния гипотиреоза и разрешением в восстановление функционального состояния ЩЖ до эутиреоза. При естественном течении безболевого тиреоидита гипертиреоидная фаза продолжается около 3–4 месяцев, затем она переходит в эутиреоидное состояние продолжительностью 1–1,5 месяца. В фазе гипертиреоза возможно выявление глазных симптомов (блеск глаз, ретракция век и др.), указывающих на усиление тонуса симпатической нервной системы. В дальнейшем появляются симптомы снижения функции ЩЖ (вялость, апатия, сонливость, утомляемость, сухость кожи и др.), которые имеют также преходящий характер и длятся до 3–4 месяцев. У многих женщин заболевание диагностируют по развитию гипотиреоза, который иногда является постоянным. В последующем (фаза выздоровления) в течение нескольких

месяцев происходит нормализация функции ЩЖ, что подтверждается клинически исчезновением жалоб и нормализацией лабораторных показателей.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Немой лимфоцитарный тиреоидит можно предположить зачастую только в результате случайных клинических находок – выявления лабораторных признаков нарушения функции ЩЖ. Лабораторные показатели переменны и зависят от фазы заболевания. В фазе гипертиреоза уровень ТТГ снижен, а уровни св.Т₄ и св.Т₃ повышены. В фазе гипотиреоза наблюдается обратное соотношение: уровень ТТГ повышен, а уровни св.Т₄ и св.Т₃ снижены. Уровни АТ ТПО и АТ ТГ практически всегда превышают нормальные значения в течение периода беременности и после родов. Увеличивается также уровень тироглобулина, что может сохраняться в течение длительного времени, иногда до 1–1,5 года. Показатели общего анализа крови не изменяются. Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ выявляет такую лимфоидную инфильтрацию, как при АИТ. В большинстве случаев диффузное симметричное увеличение ЩЖ определяется при пальпации и ультрасонографии. При проведении скintiграфии ЩЖ определяется снижение поглощения йода или технеция.

Дифференциальный диагноз основывается на выявлении связи с родами и отсутствии персистирующей симптоматики заболевания.

Лечение и прогноз. В большинстве случаев лечение фазы гипертиреоза не проводится или используются β-адреноблокаторы, седативные препараты в качестве симптоматической терапии. Анти тиреоидные препараты не показаны, так как гипертиреоз имеет деструктивную природу. При превышении сроков течения заболевания, появлении похудания, миопатического синдрома, характерной кардиальной симптоматики и повышении уровней АТ рец.ТТГ проводится реклассификация диагноза и рекомендуется адекватное лечение.

В гипотиреоидной фазе проводится заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25–50 мкг/сут в течение нескольких месяцев под контролем уровня ТТГ. У большинства пациенток функция ЩЖ восстанавливается, и они выздоравливают. В 10–11% случаев гипотиреоз сохраняется в течение последующей жизни, что требует лечения препаратами гормонов ЩЖ. После разрешившегося немого тиреоидита рекомендуется контролировать функцию ЩЖ через 4–5 недель

и через 6–12 месяцев после прекращения терапии тироксином. Заболевание в большинстве случаев рецидивирует в период последующих беременностей.

2.8. Острый гнойный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит – редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии. Распространенность его – около 1% от всех заболеваний ЩЖ.

Этиология и патогенез. Возбудители заболевания в большинстве случаев – *Staphylococcus aureus*, стрептококки, *Escherichia coli*, грибы.

Механизм развития острого гнойного тиреоидита обусловлен тем, что возбудитель попадает в ЩЖ гематогенно или лимфогенно при генерализованном (сепсис) или локальном (гнойный тонзиллит, отит, парадонтит) воспалительном процессе.

Клиническая картина. Острый гнойный тиреоидит начинается с резкого повышения температуры тела до 39–40 °С, острой боли в области ЩЖ (передней поверхности шеи), чаще односторонней, с иррадиацией в ухо, нижнюю или верхнюю челюсть. Иногда возникает боль при глотании, усиливающаяся при поворотах головы. В одной из долей ЩЖ имеются признаки воспаления: отечность, местное повышение температуры, болезненность, кожа гиперемирована. Через несколько дней от начала заболевания появляется флюктуация в месте поражения и абсцесс может вскрыться наружу или в средостение с развитием медиастенита, что приводит к резкому ухудшению прогноза. Длительность острого гнойного тиреоидита – от четырех недель до четырех месяцев.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика острого гнойного тиреоидита основана на клинической картине заболевания. При сборе анамнеза учитывают наличие перенесенных заболеваний: гнойных инфекций, сепсиса, иммунодефицита, проникающих ранений области шеи и нижней челюсти.

При пальпации ЩЖ отмечается ее увеличение, резкая болезненность, возможны флюктуация, увеличение и болезненность лимфатических узлов шеи и подключичной области.

При лабораторном исследовании выявляются лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ до 20–30 мм/ч.

Инструментальные исследования включают: УЗИ ЩЖ (нечетко ограниченные низкоэхогенные участки, местами – анэхогенные), сцинтиграфия («холодный» узел), ТАБ (гнойное содержимое, определяется чувствительность к антибиотикам).

Целесообразно проводить дифференциальную диагностику острого гнойного тиреоидита с подострым тиреоидитом (табл. 2.13).

Таблица 2.13. Дифференциальная диагностика острого гнойного и подострого тиреоидита

Характеристика	Тиреоидит	
	острый гнойный	подострый
Причины развития заболевания	Бактериальная инфекция	Вирусная инфекция
Температура тела	Выше 39 °С	Субфебрильная
Боль в области ЩЖ	+++	++
Шейные лимфатические узлы	Увеличены	Не увеличены
Уровень лейкоцитов	Повышен	В норме
СОЭ	20–30 мм/ч	Более 30–50 мм/ч
УЗИ ЩЖ	Нечетко ограниченные низкоэхогенные участки	Зоны пониженной эхогенности, нечетко ограниченные в одной или обеих долях
Сцинтиграфия	«Холодный» узел	Снижение или отсутствие захвата радиофармпрепарата
ТАБ	Гнойное содержимое	Гранулематозная инфильтрация гистиоцитами и гигантскими клетками

Лечение. В начале заболевания назначают антибиотики широкого спектра действия, в дальнейшем – в зависимости от чувствительности микрофлоры. Возможно дополнительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. При отсутствии антибактериальной терапии могут развиваться гнойный медиастинит, сепсис, абсцесс, флегмона шеи, аспирационная пневмония. Целесообразно раннее вскрытие абсцесса для оттока содержимого наружу. При неосложненном течении заболевания прогноз благоприятный.

2.9. Синдром низкого T_3

Синдром низкого T_3 (*синдром нетиреоидных заболеваний* (nonthyroidal illness syndrome), *эутиреоидный патологический синдром*, *синдром эутиреоидной слабости* (euthyroid sick syndrome), *синдром псевдодисфункции ЩЖ*) характеризуется низким содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови у клинически эутиреоидных пациентов с системными заболеваниями нетиреоидной этиологии в отсутствие патологии ЩЖ.

Этиология и патогенез. Клинические ситуации, при которых наиболее вероятно развитие синдрома низкого T_3 : ХБП, хроническая сердечная недостаточность, вирусный гепатит, синдром приобретенного иммунодефицита, психические заболевания, черепно-мозговая травма, прием лекарственных средств (дофаминомиметики, ГКС, адреноблокаторы, фуросемид, гепарин и др.) или введение йодсодержащих рентгеноконтрастных соединений, облучение головы и шеи, заболевания ЩЖ в анамнезе, ожоговая болезнь, трансплантация органов и тканей, сепсис, белково-калорийное голодание, нервная анорексия.

В основе развития заболевания – снижение периферической конверсии T_4 в T_3 , клиренса реверсивного T_3 , произведенного из T_4 , пониженная способность тиреоидных гормонов к соединению с тироксин-связывающим глобулином, нарушение секреции ТТГ, изменение концентрации тиреоглобулина и нарушение дейодирования T_4 в печени. Существенную роль в формировании синдрома низкого T_3 играют цитокины, подавляющие секрецию ТТГ и ТРГ. В условиях фокальной ишемии в организме отмечается повышение свободных радикалов и уровней свободных жирных кислот, что вызывает ингибирование 5'-дейодиназы и сопровождается нарушением конверсии T_4 в T_3 и снижением скорости деградации реверсивного уровня T_3 . При этом АКТГ, кортизол и катехоламины снижают чувствительность гипофиза к стимулирующему влиянию ТРГ, что способствует формированию синдрома низкого T_3 . Точные механизмы снижения T_3 в сыворотке крови остаются до конца не изученными и различаются в зависимости от основного заболевания.

Клиническая картина. Данный синдром – не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью и клиническими проявлениями.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Наиболее часто заболевание характеризуется сниженными уровнями общего и св.Т₃. У пациентов с более тяжелыми проявлениями основного заболевания или с длительно протекающими хроническими заболеваниями наблюдается также снижение уровней общего и св.Т₄. При этом уровень ТТГ нормальный или умеренно повышен (соответственно критериям субклинического гипотиреоза). Уровень сывороточного кортизола часто повышен. Интерпретация лабораторных показателей функции ЩЖ осложнена из-за влияния используемых лекарственных средств. Поскольку лабораторные тесты неспецифичны, необходимы проведение клинической оценки и интерпретация изменений лабораторных показателей тиреоидной функции, поэтому до тех пор, пока не будет твердой уверенности в наличии тиреоидной патологии, пациентам, находящимся в отделениях интенсивной терапии, не следует назначать функциональные лабораторные исследования ЩЖ.

С практической точки зрения основное значение имеет проведение дифференциальной диагностики между синдромом низкого Т₃ с низким Т₄ и истинным гипотиреозом. Главное отличие от гипотиреоза – то, что при последнем сначала повышается уровень ТТГ. В пользу отсутствия у пациента гипотиреоза свидетельствует также исходно нормальный уровень ТТГ и нормализация уровня гормонов по мере улучшения состояния больного.

Лечение и прогноз. В настоящее время не накоплено необходимого количества доказательств в пользу необходимости назначения заместительной терапии при синдроме низкого Т₃. О возможной пользе такой терапии высказывались кардиологи, трансплантологи и кардиохирурги, но большая часть эндокринологов считают ее нецелесообразной из-за отсутствия доказательной базы. Лабораторные показатели нормализуются при успешном лечении основного заболевания. Прогностическое значение синдрома низкого Т₃ заключается в негативизации прогноза течения основного заболевания, например различных форм сердечно-сосудистой патологии.

2.10. Простой нетоксический зоб

Простой нетоксический зоб (диффузный эутиреоидный зоб, диффузный нетоксический зоб) – диффузное увеличение

ЩЖ без нарушения ее функции, не связанное с воспалительными или неопластическими процессами. Это одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире (по данным ВОЗ, более 600 млн человек) и самое часто встречающееся заболевание ЩЖ (90% тиреоидной патологии). Развивается обычно у лиц молодого возраста (до 20 лет – 50%, до 30 лет – 20%), у женщин в 2–3 раз чаще, чем у мужчин, как правило, в период повышенной потребности в йоде (период пубертата, беременность, лактация).

Для оценки размеров ЩЖ по данным пальпации в настоящее время используется предложенная экспертами ВОЗ в 1994 г. классификация, которая пересматривалась, но не менялась (табл. 2.14).

Таблица 2.14. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1994, 2001, 2004)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (размеры доли больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого; сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению ЩЖ)
II	Зоб пальпируется и виден при нормальном положении шеи

Этиология и патогенез. Наиболее частая причина развития простого нетоксического зоба – дефицит йода в почве, воде и продуктах питания. Дополнительные факторы, которые способны вызывать зобогенный эффект, – флавоноиды и тиоцианаты. Простой нетоксический зоб развивается в случаях, когда один или несколько факторов нарушают способность ЩЖ продуцировать достаточное количество активных тиреоидных гормонов. Развитие заболевания обусловлено компенсаторным увеличением объема ЩЖ в условиях дефицита йода. Для поддержания эутиреоидного состояния происходит усиление продукции менее йодированного, но биологически более активного T_3 , тогда как содержание T_4 снижается. В дальнейшем по механизму обратной связи повышается секреция ТТГ, что приводит к увеличению количества и пролиферации тиреоцитов и реализации зобогенного эффекта. Необходимо также отметить, что повышению пролиферативной

активности тиреоцитов способствует не только ТТГ, но и ростовые факторы (ИФР-1, эпидермальный ростовой фактор, фактор роста фибробластов, трансформирующий ростовой фактор β) за счет йодированных липидов (йодлактоны).

Клиническая картина. Симптоматика в большинстве случаев отсутствует, так как функциональное состояние ЩЖ не изменяется. При увеличении объема ЩЖ пациенты могут предъявлять жалобы на косметический дефект или (реже) синдром сдавления трахеи и пищевода. При простом нетоксическом зобе возможны состояния транзиторного гипотиреоза в результате воздействия различных стрессовых факторов, поскольку потребность в тиреоидных гормонах на данном отрезке времени увеличивается.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При сборе анамнеза учитывается регион проживания обследуемого, курение, у женщин – количество беременностей. При пальпаторном обследовании отмечается увеличение размеров ЩЖ при мягкой, гладкой или неоднородной ее поверхности. Инструментальное исследование начинают с проведения УЗИ, позволяющего уточнить размеры ЩЖ и ее структуру. Оно дает возможность оценить данные пальпаторного обследования и определить размеры, экзогенность, эхоструктуру ЩЖ и узловых образований, а также топографическое и анатомическое соотношение с другими органами шеи (рис. 2.7). Для диагностики загрудинного расположения зоба возможно проведение сцинтиграфии, или рентгеновского исследования грудной клетки с контрастированием пищевода барием, или КТ либо МРТ.



Рис. 2.7. Ультразвуковая картина при простом нетоксическом зобе

Объем каждой доли ЩЖ по результатам УЗИ подсчитывается путем перемножения длины (a), ширины (b), толщины (c) с умножением на 0,479 (поправочный коэффициент на эллипсоидность) по формуле

$$V_{\text{ЩЖ}} = V_{\text{лев. доли}} [(a \cdot b \cdot c) \cdot 0,479] + \\ + V_{\text{прав. доли}} [(a \cdot b \cdot c) \cdot 0,479].$$

Для жителей стран Европы объем ЩЖ считается нормальным: для женщин – до 18 мл (см^3), для мужчин – до 25 мл (см^3).

Для оценки функции ЩЖ используется тест первого уровня, т.е. определение содержания ТТГ.

Простой нетоксический зоб необходимо дифференцировать с АИТ, узловым зобом, раком ЩЖ. Общие признаки – нормальная тиреоидная функция.

Лечение. При больших размерах зоба и явлениях компрессии окружающих органов лечебная тактика включает медикаментозную терапию и оперативное лечение. Цель лечения – уменьшение размеров ЩЖ. Медикаментозная терапия проводится у лиц молодого возраста (до 45 лет) и включает монотерапию препаратами калия йодида, комбинированную терапию лекарственными средствами (калия йодид, левотироксин натрия). Препараты калия йодида назначаются в суточной дозе 200 мкг (применяется однократно после завтрака) на протяжении 6–24 месяцев. Через 6 месяцев выполняется УЗИ ЩЖ, и при уменьшении ее размеров (при отсутствии нормализации) продолжается прием данного лекарственного средства. При отсутствии динамики или увеличении объема ЩЖ возможно использование комбинации калия йодида и левотироксина натрия в дозе 100–150 мкг/сут. Ультразвуковое исследование ЩЖ повторяется каждые 6 месяцев до нормализации ее объема, а далее – 1 раз в 1,5–2 года. Хирургическое лечение показано только в случае доказанной компрессии органов шеи и (или) средостения.

Профилактика. Для обеспечения нормального поступления йода используют массовую, групповую и индивидуальную профилактику. Массовая (популяционная) йодная профилактика считается наиболее эффективной и заключается в использовании в пищу йодированной пищевой соли. В Республике Беларусь соль йодируется калия йодатом (40 ± 15 мг на 1 кг поваренной соли), который является более стабильным

веществом по сравнению с калия йодидом, в меньшей степени разрушается при длительном хранении и термической обработке.

Риску развития простого нетоксического зоба подвержены группы населения, которые по ряду физиологических причин испытывают повышенную потребность в йоде (табл. 2.15).

Таблица 2.15. Группы повышенного риска развития простого нетоксического зоба, требующие особого контроля при проведении йодной профилактики (ЮНИСЕФ, 2006)

Группы риска	Представители группы риска
Требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов йода	Дети (от 0 до 3 лет), беременные, лактирующие женщины
Требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов йода при отсутствии эффективной программы йодирования соли	Подростки, женщины репродуктивного возраста, работники атомных электростанций

В указанных в табл. 2.15 группах используется групповая йодная профилактика, которая с экономической точки зрения является достаточно дорогим методом восполнения дефицита йода. Ежедневная физиологическая потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния человека и составляет 150–200 мкг/сут (табл. 2.16).

Таблица 2.16. Суточная потребность в йоде (ВОЗ, ЮНИСЕФ, 2007)

Группа	Норматив потребления йода, мкг/сут	Более чем адекватный уровень потребления йода, мкг/сут
Дети в возрасте до 2 лет	90	> 180
Беременные женщины	250	> 500
Кормящие женщины	250	> 500

Избыточное потребление йода – более 1000 мкг/сут.

Проведение индивидуальной йодной профилактики рекомендовано молодым женщинам, планирующим беременность; реконвалесцентам после перенесенной инфекции, тяжелых соматических заболеваний, курсов антибиотиков, цитостатической терапии и приема препаратов группы сульфаниламидов, при заболеваниях ЖКТ с нарушением процессов всасы-

вания; пациентам, имеющим АГ, ХБП, для которых прием йодированной соли ограничен. Для эффективного преодоления йодного дефицита индивидуальная профилактика требует от пациента достаточного обучения, мотивации и назначается только врачом на определенный период.

2.11. Узловой зоб

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее ограниченное изменение участка паренхимы ЩЖ, которое выявляется пальпаторно и (или) при УЗИ.

Варианты узловой тиреоидной патологии: доброкачественный узловой зоб, АИТ, простая или геморрагическая киста, фолликулярная аденома, подострый тиреоидит, папиллярная карцинома, фолликулярная, гюртлеклеточная, низкодифференцированная, медулярная, анапластическая карциномы, первично тиреоидная лимфома, саркома, тератома и другие опухоли, метастазы опухолей. При наличии двух и более узлов зоб называют *многоузловым*. Внимание к узловой патологии ЩЖ обусловлено повышением риска различных неоплазий, особенно при наличии узловых образований диаметром более 1 см у взрослых. Распространенность пальпируемых узловых образований в ЩЖ составляет 3–7%, а при проведении УЗИ возрастает до 20–76%.

Этиология и патогенез. Наиболее часто встречающейся формой узлового зоба является доброкачественный коллоидный узловой зоб. Как основная причина рассматривается йодный дефицит в сочетании с наследственными особенностями, инициирующими пролиферацию отдельных участков тиреоидной паренхимы с пролиферацией тиреоцитов, накоплением избыточного количества коллоида и наличием капсулы. При эволюции узлового зоба возможны развитие избыточной продукции в нем тиреоидных гормонов (формирование тиреоидной автономии), компрессия органов шеи и (чаще) средостения при загрудинном распространении зоба. В настоящее время определены и другие инициирующие факторы, например дефицит селена, являющегося компонентом тиреоидных дейодиназ; химические вещества – производные фенола, широко используемые в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов и гербицидов, дигидроксипиридины, содержащиеся в сигаретном дыме, стоках углеобработывающей промышленности, и др.

Причины опухолей ЩЖ объясняются общими теориями канцерогенеза. Существуют доказательства влияния множественных мутаций различных генов (G-белка каскада АМФ (Gs- α), рецепторов ТТГ, RAS, RET, MET, TRK, p53). Мутации каскада G-белка и рецепторов ТТГ связывают с развитием доброкачественной узловой патологии, в том числе тиреоидной автономии, а мутации и транслокации генов RAS, RET, MET, TRK, p53 обуславливают нарушения дифференцировки различных типов клеток и подавления опухолевосупрессорных функций.

Клиническая картина. В подавляющем большинстве случаев узловые образования ЩЖ являются бессимптомными и не сопровождаются нарушениями ее функции. При больших размерах узлов возможно появление косметического дефекта или компрессии органов средостения (трахеи, нижней полой вены). Формирование тиреоидной автономии сопровождается характерной симптоматикой гиперфункции ЩЖ. Возможно сочетание узлообразования с гипотиреозом различной природы. При распространенной тиреоидной карциноме могут наблюдаться нарушения голоса, дисфагия, одышка.

Тщательная пальпация ЩЖ позволяет выявить размеры, плотность и подвижность образования, оценить состояние регионарных лимфатических узлов как первого коллектора для метастазирования.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Наличие пальпируемого узлового образования в проекции ЩЖ является показанием для проведения УЗИ. Оно не рекомендуется как скрининговый метод в общей популяции и у пациентов с низким риском рака и без пальпаторной патологии. При проведении УЗИ выделяют потенциальные признаки малигнизации тиреоидного узлового образования: солидный, гипоехогенный узел с неровными краями и наличие микрокальцинатов, усиленная или хаотичная васкуляризация и экстракапсулярный рост (рис. 2.8).

Тонкоигольная аспирационная биопсия показана в следующих случаях: при наличии плотных гипоехогенных узлов и узлов диаметром более 10 мм; при любом размере узла, если получены данные, позволяющие заподозрить экстракапсулярный рост или метастатический процесс в шейных лимфоузлах; наличии в анамнезе облучения головы и шеи, папиллярного, фолликулярного рака или МЭН-2 у родственников I степени родства, предыдущего оперативного вмешательства

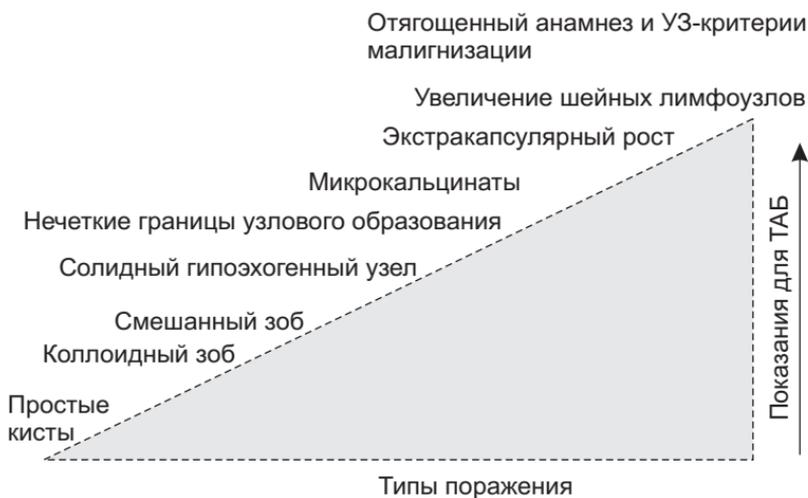


Рис. 2.8. Схема, определяющая значимость УЗ-критериев для проведения ТАБ

по поводу тиреоидной карциномы; при диаметре узла менее 10 мм и наличии УЗ-признаков его злокачественности (неровные контуры, неправильная форма, наличие кальцинатов, интранодулярный и хаотичный кровоток).

Цитологические диагнозы включают:

- недиагностический (неадекватный или неудовлетворительный) – цитологический материал с недостаточным количеством клеточного материала;
- доброкачественный (негативный в отношении рака) результат – коллоидный зоб, тиреоидит Хашимото или гранулематозный тиреоидит, кисты;
- клеточные повреждения – фолликулярная неоплазия, опухоли из клеток Гюртля, фолликулярный вариант папиллярного тиреоидного рака;
- подозрительный на рак результат – можно предположить злокачественное поражение, но нет четких и полных диагностических критериев;
- злокачественные характеристики опухоли или метастазы тиреоидного рака.

Для оценки гормональной активности ЩЖ используют тест 1-го уровня – определение содержания ТТГ. При выявлении сниженного ТТГ рекомендуется определение уровней св.Т₄ и св.Т₃, что позволяет провести дифференциальную диагностику между гипертиреозом и центральным гипотиреозом.

Если уровень ТТГ повышен, то проводится определение уровней св.Т₄ и АТ ТПО. Необходимо определять АТ ТГ при клинических и УЗ-признаках АИТ и нормальном уровне АТ ТПО, а АТ рец.ТТГ – только у пациентов со сниженным уровнем ТТГ. Рутинное определение тиреоглобулина при узловой патологии не рекомендуется.

Сцинтиграфия ЩЖ показана при снижении уровня ТТГ ниже нормальных значений с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба и в йоддефицитных регионах для исключения тиреоидной автономии при нормальном уровне ТТГ (рис. 2.9). Для оценки компрессии органов шеи и средостения может быть использована КТ или МРТ. При случайном обнаружении узлов на КТ или МРТ рекомендуется провести УЗИ ЩЖ для решения вопроса о необходимости ТАБ.

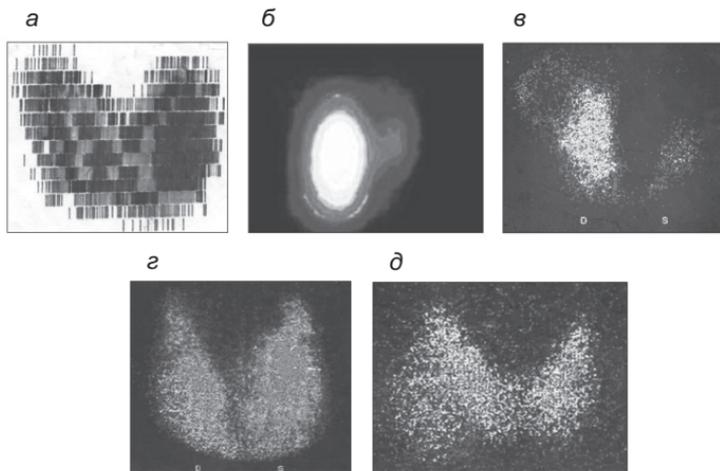


Рис. 2.9. Варианты сцинтиграмм при патологии ЩЖ:

а, б – токсическая аденома; в – «холодный» узел; г – «теплый» узел; д – «холодный» узел (гипотиреоз)

По сопоставлению результатов обследования проводится дифференциальная диагностика с целью верификации природы узлового образования (рис. 2.10).

Лечение. Тактика ведения при доброкачественных узловых образованиях по данным ТАБ включает: повторение УЗИ

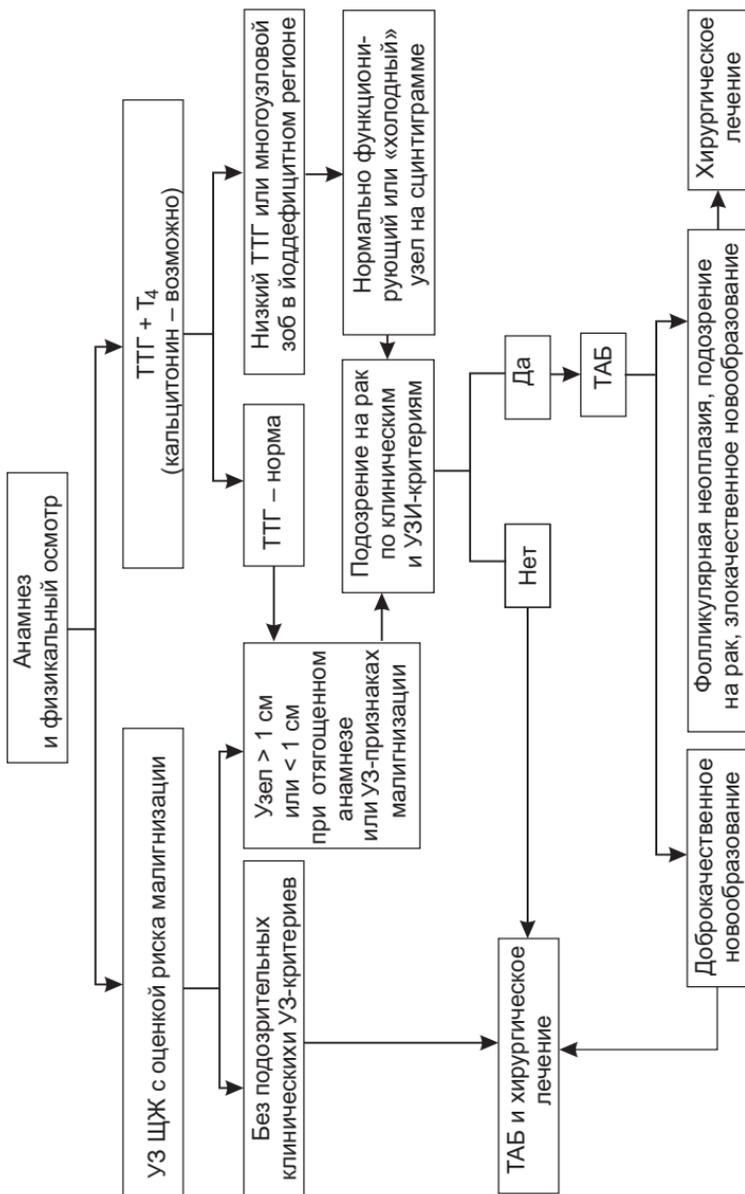


Рис. 2.10. Алгоритм диагностики и лечебной тактики при пальпируемых узлах ЩЖ

ЩЖ и определение уровня ТТГ в динамике (через 6–18 месяцев), проведение повторной ТАБ через 6–18 месяцев при отсутствии динамики в клинической картине и при УЗИ или незамедлительное повторение ТАБ в случае негативной динамики клинической картины, появления «подозрительных» УЗ-признаков или роста узла более 50% от прежнего объема.

Эффективность левотироксина для лечения узлового зоба с целью редукции узловых образований и предупреждения появления новых узлов не доказана. Однако назначение левотироксина в супрессивных дозах и препаратов йода может быть рекомендовано молодым пациентам с небольшими узловыми образованиями, без признаков тиреоидной автономии. Не показана терапия тиреоидными гормонами у пациентов с большими узлами и длительным анамнезом узлового зоба, с низконормальным уровнем ТТГ, у женщин в постменопаузе, у лиц старше 60 лет, при наличии остеопороза, сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний.

Показания к хирургическому лечению при доброкачественных узлах: компрессионный синдром, значительное увеличение размера узлового образования, многократные неинформативные аспираты из солидных узлов, подозрительные УЗ-признаки, косметический дефект.

При солидном узловом образовании рекомендована лобэктомия с удалением перешейка, а при многоузловом зобе – тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Терапия левотироксином или калия йодидом не показана и для профилактики рецидива узлового зоба после лобэктомии при нормальном уровне ТТГ. Она назначается только при наличии доказанного гипотиреоза.

Прогноз определяется природой и размерами узлового образования.

2.12. Опухоли щитовидной железы

В ЩЖ могут развиваться опухоли различной природы, однако наиболее часто встречающиеся формы – рак и аденома ЩЖ.

Тиреоидная карцинома (рак) – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальных клеток ЩЖ.

В зависимости от морфологической структуры выделяют различные формы: папиллярная карцинома (папиллярная

аденокарцинома) – наиболее частое злокачественное новообразование ЩЖ (80–95%); фолликулярный рак (фолликулярная аденокарцинома, онкоцитарная карцинома, гюртлеклеточный рак); плохо дифференцированный рак (плохо дифференцированный фолликулярный или папиллярный рак, солидный вариант фолликулярного рака, трабекулярная карцинома, инсулярный рак); недифференцированный (анапластический) рак (веретенноклеточный, гигантоклеточный рак, плеоморфная карцинома); плоскоклеточный рак (эпидермоидная карцинома); мукоэпидермоидный рак; склерозирующий мукоэпидермоидный рак; слизистый рак; медулярный рак (солидный рак с амилоидозом стромы, С-клеточный рак, нейроэндокринная карцинома ЩЖ).

Распространенность карциномы ЩЖ составляет 1–2% от всех злокачественных опухолей. Гистологически выделяют дифференцированную карциному ЩЖ, к которой относится папиллярная (до 85%), фолликулярная (10%), медулярная (С-клеточный рак, 5%), и низкодифференцированную, или анапластическую (около 1%).

Клиническая классификация карциномы ЩЖ приведена в табл. 2.17.

Таблица 2.17. Классификация TNM карциномы ЩЖ (UICC, 2002, 6-е издание)

Параметр	Характеристика
1	2
<i>Первичная опухоль</i>	
T ₀	Первичная опухоль ЩЖ не обнаружена
T ₁	Опухоль 2 см или менее в пределах ЩЖ
T ₂	Опухоль более 2 см, но менее 4 см в пределах ЩЖ
T ₃	Опухоль более 4 см в пределах ЩЖ или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы ЩЖ
T _{4a}	Опухоль любого размера, прорастающая капсулу ЩЖ
T _{4b}	Опухоль, прорастающая предпозвоночную капсулу ЩЖ, сонную артерию или за грудные сосуды
T ₄	Все анапластические карциномы ЩЖ
<i>Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи</i>	
N _x	Наличие регионарных метастазов невозможно оценить

1	2
N ₀	Отсутствие регионарных метастазов
N ₁	Наличие регионарных метастазов
N _{1a}	Метастазы в центральную (VI) зону лимфооттока (претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные (Дельфиана) лимфатические узлы)
N _{1b}	Метастазы в боковые шейные лимфоузлы с одной или с обеих сторон, с противоположной стороны или загрудинные лимфоузлы
<i>Отдаленные метастазы</i>	
M _x	Наличие отдаленных метастазов невозможно оценить
M ₀	Отсутствие отдаленных метастазов
M ₁	Наличие отдаленных метастазов

Этиология и патогенез. Причина развития карциномы ЩЖ четко не установлена, однако выделяют радиогенные, семейные, спорадические случаи заболевания. В женской популяции она встречается в 4–6 раз чаще, в репродуктивном возрасте соотношение женщин и мужчин увеличивается до 8 : 1–12 : 1.

Механизм развития карциномы ЩЖ имеет генетическую основу (точечная онкомутация в определенных генах). Кроме того, повреждающее воздействие оказывают экзогенные факторы, среди которых первое место занимает лучевое ионизирующее воздействие.

Клиническая картина. Чаще протекает бессимптомно, но могут быть неспецифические жалобы («ком» в горле, неприятные ощущения при глотании и др.), которые позволяют обратиться к врачу.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике тиреоидной карциномы необходимо учитывать данные анамнеза, потенциально способные оказать влияние на прогноз и определяющие повышение риска злокачественности: возраст менее 14 лет и старше 70 лет; мужской пол; семейный анамнез, отягощенный по медулярному, папиллярному раку ЩЖ или МЭН-2; облучение головы и шеи в анамнезе; шейная лимфоаденопатия; появление дисфонии, дисфагии, одышки; наличие «фиксированных» узловых образований (спаенных с подлежащими тканями). Пальпаторно при карциноме

ЩЖ определяется одиночный плотный фиксированный узел, а также увеличенные, безболезненные лимфатические узлы шеи на одноименной стороне.

Выявляемые при осмотре факторы, повышающие вероятность наличия рака: плотный, спаянный с окружающими тканями узел; увеличение шейных лимфатических узлов, паралич голосовых связок. При наличии одного из указанных признаков вероятность злокачественности узла увеличивается в 7 раз, а при выявлении двух и более признаков вероятность рака ЩЖ достигает 100%.

Инструментальные исследования начинают с проведения УЗИ ЩЖ, при котором выявляется гипэхогенное узловое образование с нечеткими контурами, неправильной формы с наличием кальцинатов и (или) полостей распада, усиленным и хаотичным интранодулярным кровотоком. Определено, что усиленный или хаотичный кровоток внутри узла и микрокальцинаты являются высокоспецифичными предикторами тиреоидной карциномы.

Следующий этап обследования включает проведение ТАБ под контролем УЗИ с цитологическим исследованием (варианты цитологических заключений (см. § 2.11)).

Гормональные исследования с определением уровня ТТГ, тиреоглобулина и периферических тиреоидных гормонов самостоятельного значения не имеют. При подозрении на медуллярный С-клеточный рак, который может являться как спорадическим, так и генетически детерминированным клиническим проявлением синдрома МЭН, показано исследование уровня кальцитонина, являющегося высокоспецифичным маркером этой патологии. Сцинтиграфическое исследование с использованием изотопа радиоактивного йода имеет значение для оценки распространенности опухоли.

При выявлении по данным ТАБ клеточных повреждений (фолликулярная неоплазия, опухоли из клеток Гюртле, фолликулярный вариант папиллярного тиреоидного рака), подозрительного на рак результата и наличии признаков злокачественного поражения пациент направляется в онкологическую клинику для дальнейшего обследования с целью уточнения морфологической формы рака, его распространенности и лечения.

Карциному ЩЖ целесообразно дифференцировать с узловыми образованиями. Основа дифференциальной диагностики – результаты ТАБ и интраоперационной биопсии. Следует

понимать, что результаты УЗИ и ТАБ не позволяют верифицировать аденому ЩЖ, диагноз которой может быть подтвержден только по гистологическому заключению. Сцинтиграфия и УЗИ имеют вспомогательный характер.

Лечение. При карциноме ЩЖ лечение проводится онкологами и включает хирургическое, лучевое (радиоактивная абляция изотопами йода) и химиотерапевтическое. После хирургического лечения у пациентов развивается первичный гипотиреоз, требующий проведения терапии левотироксином. В настоящее время в большинстве случаев рекомендуется использование супрессивных доз левотироксина, которые подбираются индивидуально до достижения уровня ТТГ менее 0,1 МЕ. Мониторинг этой категории пациентов в клинике эндокринологии включает также обследования, направленные на оценку фосфорно-кальциевого гомеостаза (диагностика и коррекция потенциального гипопаратиреоза), контроль уровня тиреоглобулина.

3. ПАТОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

3.1. Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – хроническое заболевание, которое проявляется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, наступающего вследствие избыточной секреции паратиреоидного гормона.

Основными клиническими проявлениями ГПТ являются синдромы гиперкальциемии (поражение костной ткани, ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы и ЦНС, снижение массы тела, кальцификация мягких тканей) и гипофосфатемии (парестезии, судороги, ухудшение памяти и сознания, миалгии, анемия, вторичный иммунодефицит).

Симптомы гиперкальциемии – мышечная слабость, гиповолемия, полиурия и жажда, психоневрологические признаки, потеря аппетита, рвота, тошнота, похудание, язвенная болезнь, мочекаменная и желчекаменная болезни, панкреатит, подагра, катаракта, кальциноз сосудов и сердца, аритмии, гипертензия, анемия и др.

Симптоматика, обусловленная гипофосфатемией: парестезии, онемение пальцев, судороги, ухудшение памяти, мышечные, в том числе сердечные, боли; возможно помрачение сознания. Наблюдается гипофункция и укорочение жизни клеток крови, что ведет к развитию иммунодефицита и гемолитической анемии.

Первичный ГПТ (ПГПТ, *фиброзно-кистозная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остеодистрофия*) обусловлен нерегулируемой гиперпродукцией паратгормона (ПТГ), развивается вследствие гиперплазии, аденомы или рака ПЩЖ и приводит к нарушению гомеостаза кальция и фосфора.

Вторичный ГПТ – вторичная гиперфункция и гиперплазия ПЩЖ, возникающая при длительной гипокальциемии. Причины вторичного гиперпаратиреоза – патология почек (ХБП, канальцевый ацидоз); патология ЖКТ (синдром мальабсорбции, резецированный желудок, билиарный цирроз); костная патология (сенильная, идиопатическая остеомалация); недостаточность витамина D.

Третичный ГПТ – формирование автономно функционирующей аденомы ПЩЖ на фоне длительно существующего вторичного ГПТ.

Первичный ГПТ – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате гиперпродукции ПТГ патологически измененными ПЩЖ и проявляющийся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. С ПГПТ связано около 35% случаев синдрома гиперкальциемии. До недавнего времени ПГПТ считался редкой патологией (0,007%), но начиная с середины 70-х гг. XX в., отмечено резкое увеличение заболеваемости, что обусловлено совершенствованием методов диагностики. Частота встречаемости в популяции 0,05–0,1%, в отдельных популяциях достигает 1%. Первичным ГПТ страдают преимущественно лица 20–60 лет, пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. Женщины болеют в 2–4 раза чаще мужчин.

Национальным институтом здоровья США предложено выделение двух основных групп ПГПТ – симптомный и асимптомный.

Согласно клиническим проявлениям выделяют манифестную и мягкие формы.

Манифестная форма – развернутая клиническая картина, которая характеризуется клиническими признаками гиперкальциемии. Клинические формы симптомного ПГПТ:

- костная – остеопоротическая, фиброзно-кистозный остеит, «педжетоидная»;
- висцеропатическая – с преимущественным поражением почек; с преимущественным поражением ЖКТ; с преимущественным поражением нервно-психической сферы; с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы;
- смешанная.

Мягкие формы:

- малосимптомная – неспецифические проявления, умеренная гиперкальциемия;
- асимптомная – при лабораторном исследовании выявляется увеличение концентрации кальция и ПТГ, клинические проявления отсутствуют.

В зависимости от причин, вызвавших развитие ПГПТ, выделяют спорадический ПГПТ и ПГПТ, развившийся на фоне имеющихся генетических нарушений (около 10% случаев ПГПТ) в составе синдромов МЭН или патологии кальций-чувствительного рецептора.

Выделяют также *гистопатологические формы ПГПТ*, обусловленные развитием аденомы (паратиреома), гиперплазии или карциномы ПЩЖ.

Под *нормокальциемическим ПГПТ* понимают состояние, при котором уровень ПТГ увеличен, но кальций сыворотки не превышает верхнюю границу нормы; при этом показатели ионизированного кальция также могут учитываться, и они не должны превышать верхненормальные значения.

Этиология и патогенез. Существуют экзогенные теории этиологии ПГПТ, предполагающие патогенетическое влияние лекарственных, геохимических, токсических (в том числе экологических) факторов. Отмечена роль острой и хронической интоксикации (в частности лекарственной), неблагоприятных условий окружающей среды, приема соединений лития и алюминия, воздействия радиации. Описано возникновение ПГПТ спустя много лет после рентгеновского облучения области шеи и радиойодтерапии. Высказывается мнение, что ПГПТ может иметь аутоиммунный генез, поскольку удалось получить моноклональные антитела к паратиреоидной ткани. Гиперпаратиреоз, обусловленный гиперплазией или новообразованиями ПЩЖ, бывает спорадическим и семейным (с аутосомно-доминантным наследованием). Семейные случаи могут рассматриваться как часть синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1 и МЭН-2) или представлять собой наследственный семейный гиперпаратиреоз, причиной которых считается мутация генома.

В норме секреция ПТГ регулируется непосредственно плазменной концентрацией ионизированного кальция и фосфатов. В основе заболевания лежит автономизация клеток ПЩЖ с неадекватно высокой продукцией ПТГ и нарушениями обратного контроля в системе регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что приводит к хронической гиперкальциемии. Хронические гиперкальциемия и гиперкальциурия способствуют повреждению эпителия почечных канальцев и формированию нефролитиаза. Терминальные проявления почечной формы ПГПТ – развитие нефросклероза и ХБП. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках и возникают фосфатурия и гипофосфатемия, что стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола) в почечных канальцах, под влиянием которого усиливается всасывание кальция в кишечнике, что усиливает гиперкальциемию. Избы-

ток ПТГ ускоряет костный метаболизм, при этом скорость костной резорбции выше, чем скорость костеобразования, что обуславливает развитие системного остеопороза и (или) остео-дистрофии.

Гиперацидность желудочного сока обусловлена повышенным уровнем в плазме кальция, который увеличивает желудочную кислотную секрецию, стимулируя фундальные железы непосредственно или опосредованно через увеличение высвобождения гастрина из G-клеток. АГ выявляется у 30–50% больных ПГПТ. Механизмы развития АГ при ПГПТ связывают с прямым инотропным действием ПТГ на сердечную мышцу.

Клиническая картина. Жалобы неспецифичны: общая и мышечная слабость, вялость, адинамия, повышенная утомляемость, раздражительность, головокружение, нарушение сна, периодические боли в костях (нередко летучего, непостоянного характера), рвота, жажда, запоры, повышение АД. У половины пациентов ПГПТ протекает бессимптомно. В зависимости от формы ПГПТ ранние проявления могут быть преимущественно гастроэнтерологическими (острые боли в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, иногда развивается клиническая картина острого живота, желудочно-кишечного кровотечения, острого панкреатита, панкреокальциноза) и урологическими (полиурия, приступы почечной колики, рецидивирование нефролитиаза). Психоневрологические проявления являются наиболее распространенными и могут включать депрессию, беспокойство, нарушения памяти, корешковые расстройства, параличи мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезии или весьма тонкие расстройства, которые часто не могут быть точно охарактеризованы пациентами. При поражении костной системы наиболее частые жалобы на расшатывание и выпадение зубов, боли в костях при ходьбе, деформацию грудной клетки, множественные патологические переломы. У пациентов с нефролитиазом, имеющих двусторонние множественные (иногда «кораллоподобные») камни, склонные к рецидивированию, частота ПГПТ достигает 17%. Достаточно часто встречается калькулезный холецистит, острый или хронический панкреатит, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию. При соче-

тании мочекаменной болезни, калькулезного холецистита и язвенной болезни вероятность ПГПТ намного увеличивается. Осмотр области шеи, как правило, неинформативен. При пальпаторном обследовании области ЩЖ могут выявляться опухолевидные образования на шее, что маловероятно вследствие небольших размеров аденом.

Клиническая картина определяется превалирующими поражениями различных органов и систем.

Костные изменения выявляются в 50% случаев: боли в костях и суставах (чаще в мелких суставах кистей, стоп, позвоночнике, нередко летучего, непостоянного характера), деформации, патологические переломы, кариес и выпадение зубов; миопатии, мышечная слабость, атрофия мышц, миалгии; подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный артрит. В тяжелых случаях развиваются деформации скелета, нарушение походки («утинная»). Деформация длинных трубчатых костей развивается у пациентов детского и юношеского возраста (рис. 3.1). Нередко диагностируются «патологические» переломы, возникающие без видимой травмы, малоболезненные, трудно заживающие, о которых больные иногда узнают случайно при рентгенологических исследованиях.

Долгое время единственными проявлениями болезни могут быть психоневрологические расстройства: слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, вялость, депрессия, быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем; нарушение сознания от оглушенности до сопора и комы. При уровне общего кальция в сыворотке больше 3,5 нередко отмечается возбуждение

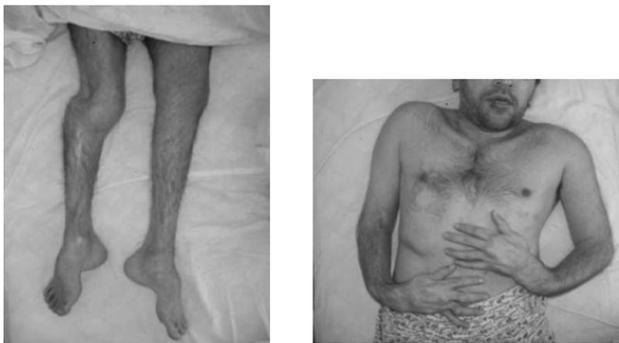


Рис. 3.1. Костные деформации при ПГПТ

вплоть до психоза. Могут нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются АГ, аритмии, повышение чувствительности к сердечным гликозидам. При снижении объема циркулирующей крови может развиться артериальная гипотония.

Нефрогенные проявления характеризуются жаждой, полиурией, нефрокальцинозом, нефролитиазом, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрационной способности почек, щелочной реакцией мочи (связана с вызываемой ПТГ относительной неспособностью почек выделять ионы водорода). При длительном течении заболевания доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая ХБП, уремия и вторичная АГ. Камни при ПГПТ, как правило, двусторонние, множественные, часто массивные, со склонностью к рецидиву.

Поражения ЖКТ включают желудочно-пищеводный рефлюкс, запоры, язвенную болезнь (пептические язвы с локализацией в двенадцатиперстной кишке, реже – в желудке, пищеводе, других отделах кишечника протекают с высоким уровнем желудочной секреции, кровотечениями, частыми обострениями и рецидивами; встречаются множественные язвы различной локализации, глубокие каллезные язвы, эрозивные гастриты и энтероколиты), острый панкреатит, калькулезный холецистит.

Прочие проявления ПГПТ характеризуются развитием катаракт, отложением кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке, анемией, лихорадкой (до 40 °С). Часто происходит похудание (снижение массы тела на 10–15 кг за 3–6 месяцев болезни).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Ключевым моментом в диагностике ПГПТ является определение уровня ПТГ. Молекула ПТГ представляет собой нестойкое соединение, поэтому важно быстро замораживать плазму для исключения распада ПТГ в пробе. Лабораторные критерии для подтверждения диагноза ПГПТ – повышенный (норма 10–65 пг/мл) уровень интактного ПТГ₁₋₈₄ (в 2–20 раз) одновременно с увеличением концентрации общего (более 2,75 ммоль/л (11 мг/дл)) и (или) ионизированного кальция сыворотки (выше 1,3 ммоль/л).

В табл. 3.1 приведены основные лабораторные диагностические критерии ПГПТ.

Таблица 3.1. Лабораторные диагностические критерии ПГПТ

Параметр	Значение
Общий кальций, ммоль/л	Повышен более 2,79 (норма 2,2–2,6 ммоль/л)
Ионизированный кальций, ммоль/л	Повышен (норма 1,1–1,3 ммоль/л)
ПТГ	Повышен в 1,5–3 раза (норма до 65 нг/мл)
Неорганический фосфат, ммоль/л	Норма или снижен
Костные маркеры (ЩФ, кЩФ, ОК, NT _x)	Повышены
1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)	Норма или повышен
25-гидроксивитамин D (кальцидиол)	Норма или снижен
Суточная кальциурия	Норма или повышена более 10 ммоль/сут (400 мг/сут)

Сонография области шеи позволяет исследовать типичное расположение ПЩЖ. При атипичном расположении ПЩЖ применение УЗИ не информативно. Для повышения качества диагностики при определении локализации пораженной железы рекомендуется сочетанное использование УЗИ органов шеи и сцинтиграфии. Одним из лучших методов топической диагностики принято считать сцинтиграфию с ^{99m}Tc-MIBI. У пациентов с клинико-лабораторной картиной ПГПТ и отрицательными результатами УЗИ возможно применение других методов визуализации пораженных ПЩЖ: КТ и МРТ. В качестве дополнительной диагностической процедуры при эктопических аденомах ПЩЖ и рецидивах ПГПТ может быть проведено двустороннее исследование концентрации ПТГ в крови, отбираемой из внутренних яремных вен. Для подтверждения диагноза в сложных случаях может выполняться биопсия костной ткани.

Диагностика осложнений ПГПТ зависит от преимущественной локализации поражения. Для оценки состояния скелета используется рентгенография (могут быть выявлены характерные для ПГПТ изменения – истончение кортикального слоя костей, субпериостальная резорбция концевых фаланг пальцев, остеопороз, очаги резорбции в костях черепа

(«соль и перец», «пробоины»), наличие «бурых» опухолей. На рентгенограмме могут быть выявлены внескелетные кальцификаты различной локализации. Остеопороз при ПГПТ имеет генерализованный характер с типичной равномерной зернистостью, мелкооздреватым («милиарным») рисунком. Нередко можно обнаружить зоны перестроек, патологические переломы и трещины. Выделяют два варианта гиперпаратиреоидной остеодистрофии. При первом типе кости изменены на значительном протяжении, при втором типе изменения локализуются в участках, где расположен красный костный мозг (происходит его замещение гигантоклеточной тканью). Для выявления начальных потерь костной плотности применяется метод двойной костной денситометрии как осевого, так и периферического скелета. Для выявления осложнений со стороны других заинтересованных органов и систем проводят ФГДС, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ, исследуют суточную экскрецию кальция с мочой (рис. 3.2)

Дифференциальная диагностика достаточно сложна. Первичный ГПТ – заболевание с полиморфной симптоматикой. Оно является наиболее частой причиной гиперкальциемии и может протекать под масками системных костных заболеваний, ХБП, почечнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита, НД и др. Для дифференциальной диагностики принципиальным является уровень ПТГ. Причины гиперкальциемии, сопровождаемой повышением уровня ПТГ либо его неадекватным уровнем, немногочисленны. Они включают семейную, доброкачественную (гипокальциурическую) гиперкальциемию, гиперкальциемию, индуцируемую избыточным поступлением лития, а также случаи третичного ГПТ. Во всех остальных случаях ПТГ будет супрессирован: при паранеопластической гиперкальциемии, гранулематозах (туберкулез, саркоидоз), гипервитаминозе D или A, тиреотоксикозе, гипотиреозе, акромегалии, надпочечниковой недостаточности, феохромоцитоме, а также в случае применения тиазидных диуретиков, эстрогенов, тамоксифена и при других состояниях.

Дифференциальная диагностика ПГПТ от некоторых патологических состояний приведена в табл. 3.2.

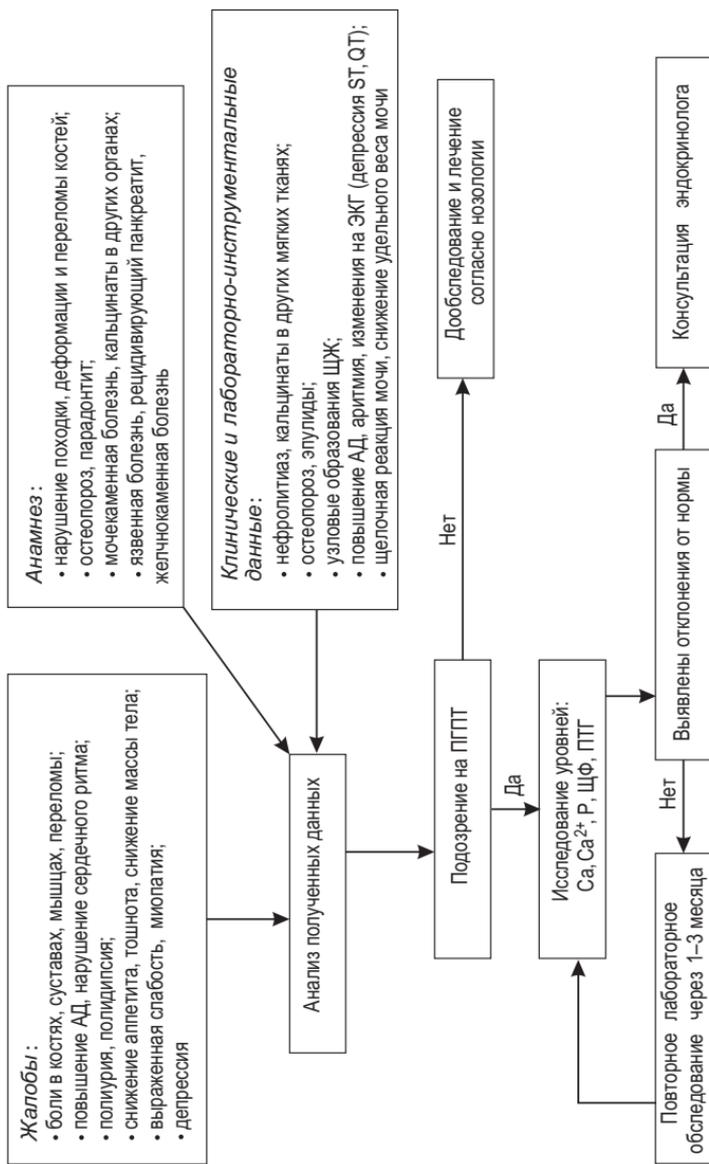


Рис. 3.2. Алгоритм диагностики ПГПТ

Таблица 3.2. Основные отличия некоторых патологических состояний от гиперпаратиреоза

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
1	2
Паранеопластическая гиперкальциемия	Обнаруживаются первичная опухоль (рак бронхов, легких, яичников, ЩЖ и т.д.), снижение уровня ПТГ. Проба с ингибиторами синтеза простагландинов (ацетилсалициловая кислота 2–4 г в день или индометацин 75–150 мг в день назначаются в течение 7 дней). Нормализация содержания кальция в сыворотке крови после приема препаратов указывает на наличие вторичной гиперкальциемии вследствие метастазирования злокачественной опухоли в кости
Гранулематозы (туберкулез, саркоидоз)	Клиника туберкулеза, саркоидоза (кашель, субфебрильная температура, одышка), рентгенодиагностика, туберкулиновые пробы, снижение уровня ПТГ, увеличение СОЭ, лимфоцитов крови. Для дифференциальной диагностики саркоидоза и ПГПТ применяют супрессивную пробу с ГКС: 1 раз в сутки на протяжении 7–10 суток вводят гидрокортизон внутривенно в дозе 150 мг или дают 40–60 мг преднизолона внутрь. Затем определяют уровень кальция в сыворотке: при саркоидозе уровень кальция в сыворотке всегда снижается, при ПГПТ – нет
Гипервитаминоз D	В анамнезе прием больших доз витаминов D; уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке может в 5–10 раз превышать норму, уровень 1,25-дигидроксивитамина D обычно нормальный или слегка повышен, ПТГ – снижен
Тиреотоксикоз	Клиника гипертиреоза (сердцебиение, тремор верхних конечностей, зоб, экзофтальм), повышение уровня св.Т ₄ , снижение уровней ТТГ, ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D
Гипотиреоз	Клиника гипотиреоза (сухость кожи, увеличение массы тела, замедленность речи, пастозности и отеки, сонливость, нарушение менструальной и половой функции), повышение уровня ТТГ, снижение уровней ПТГ, св.Т ₄
Акромегалия	Акромегалоидные черты (изменение внешности – укрупнение конечностей, огрубение черт лица, макроглоссия, диастема, нарушение менструального цикла), головные боли, возможны битемпоральная гемианопсия, сужение полей зрения (при больших размерах опухоли), увеличение размеров турецкого седла на рентгенографии черепа, признаки аденомы гипофиза по результатам МРТ, увеличение уровней ГР, ИФР-1, снижение уровня ПТГ

1	2
Надпочечниковая недостаточность	Гиперпигментация кожи и слизистых, витилиго, значительное снижение массы тела, артериальная гипотензия, гипогликемические приступы, гиперкалиемия, гипонатриемия, сниженный плазменный уровень кортизола и экскреция свободного кортизола с мочой, сниженный уровень ПТГ
Феохромоцитома	Симптоадреналовые кризы, головные боли, повышенный плазменный уровень катехоламинов и их метаболитов (метанефринов и норметанефринов), топическая диагностика опухоли надпочечников с помощью КТ, МРТ
Избыточное применение тиазидных диуретиков	В анамнезе прием тиазидных диуретиков, умеренное повышение содержания кальция и снижение уровня ПТГ в плазме, нормализация показателей после отмены препаратов

Дифференциальная диагностика ПГПТ базируется на исключении костной патологии.

Фиброзная дисплазия – врожденное заболевание, проявляющееся уже в детском возрасте. Очаги поражения при рентгенографии напоминают паратиреоидные кисты, но располагаются на фоне неизмененного скелета.

Болезнь Педжета характеризуется аномалией строения кости в результате нарушения равновесия между остеобластическим остеогенезом и резорбцией кости. Заболевание развивается в пожилом и старческом возрасте, не сопровождается системным остеопорозом, функции почек не нарушены, содержание кальция и фосфора в крови, как правило, не изменено, уровень ЩФ повышен. На рентгенограмме определяются множественные участки уплотнения с характерным «ватным» рисунком. Увеличивается мозговая часть черепа при нормальных размерах лицевого, деформируются позвоночник и трубчатые кости.

Несовершенный остеогенез («синдром голубых склер») – генетическое заболевание, выявляющееся в детском возрасте. Характеризуется низкорослостью, повышенной подвижностью суставов, патологической ломкостью костей с развитием на месте переломов пышных костных мозолей.

Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей) не сопровождается нарушением обмена кальция; характерно развитие одиночного или множественных очагов деструкции костей.

Метастатический процесс может сопровождаться развитием патологических и компрессионных переломов позвонков, повышением уровней кальция, фосфора и ЩФ в крови. Рентгенологически выявляются четко очерченные очаги просветления на фоне неизменной структуры костной ткани.

Миеломная болезнь Рустицкого – Калера (плазмоцитомы) отличается от ПГПТ острой формой процесса, увеличением СОЭ, наличием белка Бенс-Джонса в моче, парапротеинемии, плазмочитарной инфильтрации костного мозга, быстрым развитием амилоидоза, отсутствием поднадкостничной резорбции костей скелета.

Необходимо также проводить дифференциальную диагностику ПГПТ с ретикулоэндотелиозами, нейрофиброматозом, саркоидозом, идиопатическим остеопорозом и остеомалацией.

Гиперкальциемический криз является острым осложнением ПГПТ, представляющим собой тяжелую, угрожающую жизни интоксикацию кальцием. Развивается при уровне кальция в плазме, превышающем 3,5 ммоль/л (14 мг%), может быть спровоцирован грубой пальпацией ЩЖ, приемом тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D, длительным постельным режимом. Клинически характеризуется нарастанием симптомов обезвоживания, поражения ЦНС (психоз, ступор, кома) и ЖКТ (тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в эпигастрии, нередко имитирующие картину острого живота). Развивается гипертермия (до 40 °С), могут возникать тромбозы различной локализации, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Симптомы нарастают быстро, присоединяется анурия, развивается кома, которую трудно дифференцировать от комы другого генеза. Прогрессирующая миопатия с вовлечением дыхательной мускулатуры требует использования искусственной вентиляции легких. Летальность составляет более 50%.

Лечение и прогноз. В современных условиях применяется как хирургическое лечение, так и консервативное ведение пациентов. Выбор лечебной тактики зависит от клинических проявлений, возраста пациента и сопутствующих заболеваний. При наблюдении пациентов с мягкими формами ПГПТ (сывороточный кальций 2,5–2,9 ммоль/л (10,1–11,5 мг/дл)) в течение трех лет была отмечена целесообразность дифференцированного подхода к применению как хирургического,

так и консервативного лечения. Показания для проведения паратиреоидэктомии приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Критерии для проведения паратиреоидэктомии

Параметр	Консенсус 2008 г.
Общий кальций	Превышает верхнюю границу нормы на 0,25 ммоль/л (1,0 мг/дл)
СКФ	Менее 60 мл/мин
МПК	T-критерий менее -2,5 в любой зоне и (или) переломы в анамнезе
Возраст	Менее 50 лет
Возможность длительного наблюдения	Отсутствует

«Золотым стандартом» хирургического лечения малосимптомного ПГПТ считается минимально инвазивная паратиреоидэктомия с применением местной анестезии. Однако такое вмешательство предполагает тщательную дооперационную топическую диагностику аденомы ПЩЖ и интраоперационное исследование ПТГ. В зависимости от объема поражения ПЩЖ выполняется парциальная, субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия.

В послеоперационный период восстановление кальциевого обмена происходит не сразу, пациенты нуждаются в дополнительном обеспечении препаратами кальция и витамина D₃.

Консервативное ведение применяется у пациентов с ПГПТ при наличии медицинских противопоказаний для паратиреоидэктомии, отказе пациента от хирургического лечения, у пациентов с асимптомными формами заболевания без достаточных показаний для паратиреоидэктомии.

Консервативное ведение пациентов включает коррекцию питания, адекватную регидратацию и медикаментозное лечение. Пациентам с асимптомным ПГПТ необходимо употреблять с продуктами питания 800–1000 мг кальция в сутки и соответствующую возрасту и полу суточную дозу витамина D (женщины старше 50 лет и мужчины старше 65 лет – 800 МЕ/сут).

При наличии выраженной гиперкальциемии в случаях отказа от хирургического лечения рекомендуется госпитализация для коррекции дегидратации путем проведения инфузи-

онной терапии физиологическим раствором натрия хлорида для снижения токсического действия гиперкальциемии на органы-мишени, увеличения экскреции кальция с мочой и лечения кардиоваскулярных и неврологических осложнений ПГПТ.

Фармакотерапия проводится с использованием следующих групп препаратов: бисфосфонаты, кальцитонин, кальциймиметики. *Бисфосфонаты* – аналоги эндогенного пирофосфата, основным механизмом действия которых является подавление остеокластической костной резорбции. Пациентам с мягкими формами ПГПТ рекомендуется назначать алендронат. *Кальцитонин* – лекарственное средство, основной эффект которого заключается в подавлении костной резорбции, увеличении минерализации скелета, почечной экскреции кальция. Значимым преимуществом кальцитонина является возможность его применения у пациентов с гиперкальциемическим кризом (миокальцик 5–10 МЕ/кг/сут внутривенно капельно каждые 12 ч, а затем в той же дозе внутримышечно 1–2 раза в день). Основным эффектом препарата при повторных введениях снижается. При продолжении лечения кальцитонин используют интраназально. *Кальциймиметики* стимулируют кальциевые рецепторы, что приводит к повышению чувствительности к внеклеточному кальцию, снижению уровня ПТГ и отсутствию влияния на костный метаболизм. Представителем этой группы препаратов является цинакальцет, который применяется в дозе 30–50 мг 2 раза в сутки.

Без адекватного лечения симптомный ПГПТ приводит к инвалидности. При использовании хирургического лечения неосложненного ПГПТ примерно 90% случаев наступает полное выздоровление.

3.2. Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз (гипоПТ) – недостаточность функции ПЩЖ, характеризующаяся абсолютным или относительным дефицитом ПТГ либо резистентностью к его действию и приводящая к нарушению обмена кальция и фосфора с развитием синдрома гипокальциемии, основным клиническим проявлением которой являются приступы тонических судорог.

Гипопаратиреоз встречается у 0,2–0,3% (2–3 : 1000) населения. Наиболее распространен послеоперационный гипоПТ,

он развивается не только в результате удаления ПЩЖ, но и за счет нарушения их кровоснабжения в связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства.

Этиология и патогенез. Наиболее частые причины приобретенного гипоПТ – абсолютная или относительная недостаточность ПТГ после операций на ЩЖ и ПЩЖ как следствие повреждения ткани железы в результате облучения, кровоизлияний, травмы, при амилоидозе, воздействии инфекционных факторов. Реже причиной является периферическая резистентность к действию ПТГ (псевдогипопаратиреоз).

Кроме того, гипоПТ может быть аутоиммунным (как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома) либо быть ассоциирован с генетическими мутациями (синдром Ди-Джорджи, гипопаратиреоз, ассоциированный с хондродисплазией Бломстрена, и др.). Спорадически встречаются ятрогенные и функциональные (недостаточная секреция ПТГ в ответ на гипокальциемию) формы гипоПТ. При абсолютной недостаточности ПТГ (первичный гипоПТ) выделяют следующие этиологические формы:

- послеоперационный гипоПТ и гипоПТ после лечения радиоактивным йодом;
- травма, туберкулез, саркоидоз ПЩЖ;
- гипоПТ вследствие первичной или вторичной опухоли шеи с разрушением ПЩЖ;
- идиопатический (при врожденном недоразвитии, отсутствии ПЩЖ);
- гипоПТ аутоиммунного генеза (полиэндокринный синдром с недостаточностью многих эндокринных желез и кандидозом); синдром Ди-Джорджи – агенезия ПЩЖ, аплазия вилочковой железы, врожденные уродства, иммунологическая недостаточность.

Группа функциональных форм гипоПТ (недостаточная секреция ПТГ в ответ на гипокальциемию) включает:

- гипоПТ новорожденных, родившихся от матерей, страдающих гипоПТ;
- идиопатическую неонатальную гипокальциемию;
- гипомагниемию (мальабсорбция, рвота, диарея, стеаторея, СД, алкоголизм);
- недостаток витамина D.

Периферическая резистентность к ПТГ является следствием псевдогипопаратиреоза (синдром Олбрайта), гипомагниемии, ХБП, недостатка витамина D.

Гипокальциемия ятрогенной природы развивается при введении фосфатов, этилендиаминтетрауксусной кислоты, митрамицина, актиномицина, неомицина, в случае применения тиазидных диуретиков, длительного приема фенobarбитала, слабительных, массивной инфузии цитратной крови, передозировки кальцитонина.

Кроме того, сниженная продукция ПТГ наблюдается при различных токсических состояниях и отравлениях солями тяжелых металлов, стрихнином, оксидом углерода.

Патогенез определяется абсолютным или относительным снижением уровня ПТГ, дефицит которого приводит к гипокальциемии, уменьшению синтеза в почках 1,25-дигидроксивитамина D и увеличению реабсорбции фосфора в проксимальных отделах канальцев почек. Снижение уровня кальция обусловлено уменьшением всасывания его в кишечнике, недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах и подавлением мобилизации из костной ткани. Отрицательный кальциевый баланс и положительный фосфорный нарушают электролитное равновесие, изменяют соотношение ионов натрия и калия, кальция и магния, которые обеспечивают нормальное формирование потенциала действия, что приводит к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран, повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, а также к отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

При патологоанатомическом исследовании в ПЩЖ нередко обнаруживают явления атрофии или дистрофии, иногда очаги воспалительных инфильтратов. В ряде случаев гистологические изменения в ПЩЖ отсутствуют. Часто выявляют кровоизлияния и эрозированные язвы на слизистой оболочке желудка, воспалительные и трофические изменения в печени и почках.

Клиническая картина. Клиническая симптоматика гипопаратиреоза обусловлена дефицитом кальция и складывается из нескольких групп симптомов: повышения нервно-мышечной проводимости и судорожной готовности, висцерально-вегетативных и нервно-психических нарушений. Начало болезни характеризуется жалобами на онемение и ознобление конечностей, парестезии (ощущение «ползания мурашек», «спазма», покалывания), усиливающиеся под воздействием перегревания, холода, физической нагрузки, при инфекционных заболеваниях, психическом напряжении. С течением времени

проявляется судорожный синдром. Большинство симптомов имеет выраженную сезонность с обострениями весной и осенью; отмечается метеозависимость, проявляющаяся в мигреноподобных головных болях. При длительном течении процесса могут развиваться гипотрофии и атрофии мышц.

Тяжесть клинических проявлений зависит от уровня кальция в крови. Судорожные явления и развернутая картина гипопаратиреоидного криза возникают при снижении содержания кальция в крови до 1,9–2,0 ммоль/л.

При остром течении заболевания в клинике преобладают признаки явной или скрытой тетании, при хроническом – нервно-трофические расстройства в тканях эктодермального происхождения. При явной тетании перед приступом возникают ауры, как при эпилепсии: онемение и покалывание в конечностях, фибриллярные подергивания мышц, дисфагия, одышка. Тетания (тетанический приступ) проявляется парестезиями и фибриллярными подергиваниями, переходящими в болезненные тонические спонтанные судороги в симметричных группах мышц, как правило, верхних конечностей. Чаще всего появляются судороги в кистях рук (запястья согнуты, большие пальцы прижаты к ладоням по типу «руки акушера», руки согнуты в локтях). Реже возникают судороги в нижних конечностях (положение вывернутой «конской стопы» – пальцы поджаты к тыльной поверхности стопы). При распространении судорог на лицо возникает «рыбий рот» (спазм мышц вокруг рта), «сардоническая улыбка»; при распространении судорог на жевательные мышцы может возникнуть их болезненное напряжение, приводящее к судорожному сжатию челюстей (тризм). При напряжении разгибателей спины возникает опистотонус. Мышцы живота и грудной клетки страдают реже.

Легкие приступы тетании протекают при сохраненном сознании, однако тяжелый приступ может быть похож на эпилептический с потерей сознания и прикусыванием языка. Судороги сопровождаются интенсивными болями. Спазмы гладкой мускулатуры проявляются дисфагией, рвотой, поносом, запором, ларинго- и бронхоспазмом. Вследствие судорожных сокращений межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы возникает резкое расстройство дыхания. При спазмах гладкой мускулатуры сосудов повышается АД. Спазмы коронарных артерий сопровождаются болями в сердце, тахи- или брадикардией. Могут наблюдаться жар,

озноб, гипогидроз или проливные поты, возможны боли в области живота, обусловленные спазмом мышц передней брюшной стенки и гладкой мускулатуры кишечника. Приступ судорог может длиться от нескольких минут до нескольких часов. При легкой форме заболевания приступы возникают редко (1–2 раза в неделю), продолжительность их не превышает нескольких минут.

Вне приступов тетании вегетативные нарушения проявляются ощущением похолодания или жара, потливостью, стойким дермографизмом, головокружением, обмороками, нарушениями зрительной аккомодации, мигренью, звоном в ушах, дискомфортом в области сердца с картиной стенокардии и нарушениями ритма.

При хроническом течении гипоПТ характерна патология эктодермальных производных, что может отражать дефицит паратиреокрин-ассоциированного полипептида. Нарушается рост волос, ногтей. Кожа становится сухой, атрофичной и рано стареет. Появляются кариес, дефекты эмали, происходит расшатывание зубов, у детей нарушается формирование зубов. Со стороны глаз наблюдаются конъюнктивиты, кератиты, двусторонние катаракты. В момент приступа тетании может возникнуть диплопия. В поздних стадиях образуются кальцинаты в различных органах и в подкожной клетчатке.

Изменениями со стороны нервной системы являются головные боли, эпилептоподобные припадки, утомляемость, нарушения сна, частая смена настроения с преобладанием депрессивного состояния. Проявления, связанные с внутричерепной кальцификацией, полиморфны и зависят от их локализации и степени повышения внутричерепного давления. Наиболее тяжелые неврологические изменения наблюдаются у пациентов с кальцификацией мозга, особенно в области базальных ганглиев, зоны турецкого седла и мозжечка, что может проявиться экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом. Развивается синдром Фара (Fahr) – обызвествление базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанное с отложением солей кальция в стенки мелких артерий и артериол. При этом наблюдаются прогрессирующее течение, интеллектуально-мнестические нарушения, повышенная эмоциональная возбудимость, немотивированные перемены настроения, быстрая истощаемость, сонливость, периодические головные

боли, эпилептические припадки, пирамидно-экстрапирамидный синдром, спастические парезы, атаксия, гипотония и гипорефлексия. При образовании петрификатов может нарушаться ликвородинамика и возникать внутричерепная гипертензия. У женщин менструальный цикл нарушается вплоть до аменореи, снижается либидо.

Латентный гипоПТ отличается многочисленными жалобами невротического характера, протекает без видимых внешних симптомов и выявляется только на фоне провоцирующих факторов или при специальном обследовании. Провоцирующие факторы – физическая нагрузка, стрессы, инфекции, интоксикации, переохлаждение или перегревание, уменьшение поступления с пищей кальция или избыток фосфатов, предменструальный период, беременность, лактация.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз гипоПТ устанавливают на основании характерных клинических симптомов (тонические судороги, поражающие симметричные группы мышц), лабораторных и инструментальных данных и положительных диагностических проб. Диагностические критерии включают:

- анамнез (сбор данных о заболевании пациента с его слов и записей в амбулаторной карте), указания на операцию на ЩЖ, ПЩЖ, лечение радиоактивным йодом;
- приступы судорог (со слов пациента);
- снижение содержания кальция в крови и моче, повышение содержания фосфатов в крови и понижение в моче;
- снижение уровня ПТГ в крови, несмотря на низкий уровень кальция, в норме стимулирующий секрецию гормона;
- изменение на ЭКГ, ЭЭГ, рентгенограмме;
- катаракта.

Развернутая клиника заболевания появляется при уровне общего кальция в сыворотке крови 1,9–2 ммоль/л, первые признаки – при его снижении ниже 2,25 ммоль/л, а ионизированного кальция – ниже 1,12 ммоль/л. Если ионизированный кальций падает до 1,05 ммоль/л и ниже, то развивается явная тетания (возможны индивидуальные особенности). При истинном гипоПТ снижение уровня кальция в крови всегда сопровождается реципрокным повышением уровня неорганического фосфора. Если уровень общего кальция в крови падает ниже 1,75 ммоль/л, то он перестает определяться в моче. Для дифференциальной диагностики используется проба с ПТГ:

введение бычьего ПТГ (200 МЕ внутривенно) приводит к повышению уровня кальция в сыворотке и увеличению экскреции фосфата и цАМФ с мочой. При псевдогипопаратиреозе реакция на введение ПТГ отсутствует.

При оценке ЭКГ отмечается удлинение интервала QT, укорочение PQ, инверсия зубца T. Изменения ЭКГ обратимы при достижении нормокальциемии. На ЭЭГ, как и при эпилепсии, отмечают пик – волновые комплексы (пики, острые волны, изолированные или в сочетании с последующей медленной волной). При адекватном лечении изменения на ЭЭГ могут полностью или частично исчезнуть. Рентгенологическое исследование выявляет повышенную плотность кости, остеосклероз и периостоз трубчатых костей, уплотнение метафизов, признаки раннего обызвествления хрящей, кальцификацию базальных ганглиев головного мозга.

Диагностика латентной формы затруднена, поэтому применяют указанные ниже пробы.

Симптом Хвостека – сокращение мышц лица при постукивании впереди наружного слухового прохода в месте выхода лицевого нерва. Различают симптом Хвостека I степени – сокращаются все мышцы лица на стороне постукивания; II степени – сокращаются мышцы в области крыльев носа и угла рта; III степени – сокращаются мышцы только в области угла рта. Следует помнить о неспецифичности этого симптома. Он может быть положительным при неврозах и истерии.

Симптом Труссо – судороги в области кисти через 2–3 мин после перетягивания плеча жгутом или манжетой тонометра.

Симптом Вейса – сокращение мышцы век и лобной мышцы при поколачивании у наружного края глазницы.

Симптом Гофмана – появление парестезий при надавливании у внутреннего края брови.

Симптом Шлезингера – судороги в разгибательных мышцах бедра с резкой супинацией стопы в случае быстрого сгибания в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.

Симптом Эрба – повышенная электровозбудимость нервов конечностей при раздражении слабым током, что выражается в судорогах.

Дифференциальная диагностика проводится между различными формами гипоПТ, а также с заболеваниями, сопровождающимися гипокальциемией или судорожным синдромом без гипокальциемии (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Дифференциальный диагноз гипоПТГ с заболеваниями, протекающими с гипокальциемией и (или) судорожным синдромом

Синдром	Отличительные признаки
Псевдогипопаратиреоз	Повышенный уровень ПТГ, патология скелета (остеодистрофия, кальцификация мягких тканей)
Синдром Олбрайта	Врожденная патология, отставание в росте и умственном развитии, брахидактилия, дефекты зубов, кальцинация мягких тканей, ряд эндокринных, неврологических и трофических нарушений
Органическое поражение ЦНС	Очаговая неврологическая симптоматика, отсутствие электролитных сдвигов в крови
Эпилепсия	Характерные изменения на ЭЭГ, комплекс эпилептических симптомов при приступе судорог (потеря сознания, прикусывание языка, непроизвольные мочеиспускание и дефекация)
Алкалоз, вызванный обильной рвотой или гипервентиляцией	Уровни кальция, фосфора и ПТГ в норме, рН крови повышен
Синдром мальабсорбции кальция при заболеваниях ЖКТ, недостатке витамина D у детей, дефиците кальция у кормящих и беременных женщин	Гипокальциемия сопровождается гипокалиемией, гипопротеинемией, гипомагнемией. Возможны симптомы энтеропатий (рвота, понос, похудание)
Судороги при гипогликемии	В анамнезе сахарный диабет, содержание глюкозы снижено, электролиты крови и ПТГ в норме
Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)	Гипокалиемия, уровни кальция и фосфора в норме, другие симптомы первичного гиперальдостеронизма (АГ, мышечная слабость, удлинение QT, уплощение или инверсия зубца Т на ЭКГ)
Столбняк	Развивается после загрязнения раны землей. Судороги распространяются сначала на мышцы лица, затем включаются разгибатели. Нормокальциемия
Бешенство	Связь с укусом животных, типичная клиническая картина, нормокальциемия

Лечение и прогноз. Для купирования острого гипокальциемического криза в зависимости от тяжести приступа внутри-

венно струйно медленно или через катетер в центральную вену капельно вводят 10–50 мл 10%-го раствора хлорида или глюконата кальция (из расчета 10–20 мг/кг) под контролем пульса (прекращают при брадикардии). Действие препарата проявляется уже в конце инъекции. При необходимости препараты кальция вводят внутривенно 3–4 раза в сутки. Их введение продолжают до полного прекращения судорог. При внутримышечных инъекциях создается депо кальция в мышце, в то время как при внутривенном введении кальций очень быстро покидает организм с мочой.

В межприступный период поддерживающая терапия включает назначение препаратов кальция (чаще в виде кальция карбоната), у большинства пациентов используется комбинированная терапия препаратами кальция 1000–1500 мг и витамина D в дозе 800–1200 МЕ или его активными метаболитами (кальцитриол в дозе 0,25–1,0 мкг/сут). При послеоперационном гипоПТ витамин D не следует применять до тех пор, пока не будет доказан хронический характер гипоПТ, поскольку через 5 суток после операции функция ПЩЖ может восстановиться.

Критерии эффективности лечения: устранение клинических проявлений гипокальциемии и достижение уровня общего кальция в сыворотке крови 2,1–2,5 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,0–1,28 ммоль/л.

При лечении хронического гипоПТ в пищу рекомендуется включать продукты, богатые кальцием и бедные фосфором, а также продукты с высоким содержанием витамина D (яичные желтки, печень рыбы, шиповник, цветная капуста). Поскольку фосфор содержится практически во всех жизненно важных продуктах, для снижения его всасывания в кишечнике назначают гидроксид алюминия, который связывает фосфор в кишечнике.

В последнее время предлагается хирургическое лечение гипоПТ – трансплантация клеточной культуры паратиреоцитов, которая позволяет провести радикальную терапию гипоПТ, однако не все ее аспекты полностью разработаны.

Абсолютная недостаточность ПЩЖ требует пожизненной терапии. При хорошей компенсации кальциемии больные могут доживать до глубокой старости. Без лечения может развиться кахексия с летальным исходом вследствие интеркуррентных заболеваний.

4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

4.1. Общие вопросы

Сахарный диабет (diabetes mellitus, СД) – группа гетерогенных заболеваний, которые характеризуются синдромом хронической гипергликемии, обусловленной абсолютным или относительным дефицитом инсулина с дисфункцией жизненно важных органов и систем. Это одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, представляющее серьезную медико-социальную проблему, так как приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой летальности в связи с развитием и прогрессированием хронических осложнений данной патологии. На фоне СД смертность увеличивается в 2–3 раза, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда – в 2 раза, патологии почек – в 17 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз, АГ – более чем в 3 раза; на первом месте среди причин слепоты стоит СД. Количество пациентов с СД удваивается каждые 10 лет и в настоящее время превышает 300 млн. На рис. 4.1 даны прогнозные тренды количества пациентов с СД, приводимые Международной федерацией диабета за период 2000–2009 гг. и свидетельствующие об истинных темпах роста, опережающих прогнозные показатели.

В связи с чрезвычайной значимостью СД в 2006 г. на сессии Генеральной Ассамблеи ООН была утверждена резолюция 61/225, в которой признается серьезная опасность СД, связанного с тяжелыми осложнениями, подчеркивается необходимость разработки и развития национальных программ его профилактики и лечения. В Республике Беларусь с 2009 г. действует Закон Республики Беларусь «О ратификации соглашения о сотрудничестве государств – участников Содружества Независимых Государств в борьбе с ростом заболеваемости сахарным диабетом» № 39-3 от 07.07.2009 г.

В 1999 г. Комитетом экспертов ВОЗ была принята этиологическая классификация СД и других нарушений гликемии, где выделены четыре клинических типа СД (табл. 4.1).

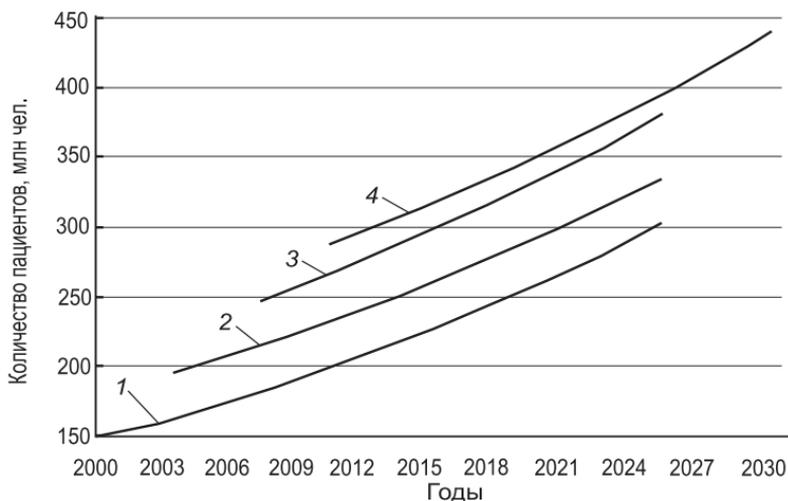


Рис. 4.1. Прогнозные показатели количества пациентов с СД за период 2000–2009 гг.:

1 – 2000 г.; 2 – 2003 г.; 3 – 2006 г.; 4 – 2009 г.

Таблица 4.1. Классификация сахарного диабета

Тип СД	Характеристика заболевания
СД1-го типа – аутоиммунный идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы с развитием абсолютной недостаточности инсулина
СД2-го типа	Преимущественная ИР и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции инсулина с ИР или без нее
Другие специфические типы СД	Генетические дефекты функции β -клеток; генетические дефекты в действии инсулина; заболевания экзокринной части поджелудочной железы; эндокринопатии; СД, индуцированный лекарственными средствами или химическими агентами; СД, индуцированный инфекциями; необычные формы иммуноопосредованного СД; другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности

Сахарный диабет 1-го типа развивается, как правило, в результате иммуноопосредованных процессов, с деструкцией β -клеток, абсолютной инсулиновой недостаточностью и раз-

витиём кетоацидоза на фоне прекращения лечения, но может быть и идиопатическим.

Сахарный диабет 2-го типа включает нарушения углеводного обмена, обусловленные дефектами секреции инсулина, ИР и гипергликокемией. Допустимы качественные нарушения секреции инсулина, нарушения времени и количественно-го выделения инсулина в ответ на пищевую нагрузку.

Группа «Другие специфические типы СД» на основании выявленных патогенетических особенностей развития СД включает:

- генетические дефекты β -клетки (обусловлены нарушением определенного гена) и действия инсулина (мутации гена рецептора инсулина);

- заболевания экзокринной части поджелудочной железы (одновременно развиваются экскреторная недостаточность поджелудочной железы и секреторная дисфункция β -клеток) и эндокринной системы (за счет контринсулярных гормонов истощаются компенсаторные резервы островковых клеток);

- влияние лекарственных средств (ГКС, тиазидные диуретики, α -интерферон, диазоксид и др.) или химических веществ (нитрозосодержащие консерванты, красители и пр.), которые обуславливают развитие СД за счет ухудшения действия инсулина на периферии или усиления имеющейся ИР;

- вирусные инфекции (врожденная краснуха, эпидемический паротит, коксаки, цитомегаловирусы и другие факторы, вызывающие деструкцию β -клеток); необычные формы иммуноопосредованного диабета (имеются антитела к глутаматдекарбоксилазе, ИР);

- ряд генетических синдромов, при которых выявляется дефицит инсулина (синдромы Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера, Вольфрама и др.).

В группу «Гестационный СД» входят все нарушения углеводного обмена, возникшие впервые во время беременности с последующей реклассификацией диагноза после родоразрешения.

4.2. Клинические проявления сахарного диабета

В клинических проявлениях СД выделяют *классические* («большие») *симптомы* как следствие хронической гипергликемии, «*малые*», характеризующие длительное течение СД и

развитие специфических «поздних», или *хронических*, осложнений заболевания, а также некоторые другие проявления, различающиеся в зависимости от этиологической природы заболевания. «Большие» симптомы СД обусловлены дефицитом инсулина с нарастающей гипергликемией и включают: полиурию (до 3–5 л/сут), вызванную глюкозурией (у детей младшего возраста возможно недержание мочи), проявляющуюся при превышении почечного порога; вторичную полидипсию как следствие потери жидкости из-за полиурии; снижение массы тела при сохраненном в начале заболевания аппетите (невозможность утилизации глюкозы, потеря глюкозы с мочой). В результате появляются слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Степень выраженности симптомов находится в прямой зависимости от степени дефицита инсулина и гипергликемии, поэтому при СД1, характеризующимся абсолютным дефицитом инсулина, перечисленные симптомы ярко выражены. Для СД2 «большие» симптомы менее характерны, так как при относительном дефиците инсулина степень гипергликемии не приводит к выраженной глюкозурии, полиурии и другим симптомам. Прогрессивное нарастание гипергликемии может привести к развитию кетоацидоза, сопровождающегося снижением аппетита, тошнотой, запахом ацетона изо рта, сонливостью и другими проявлениями интоксикации.

Кроме того, развиваются «малые» симптомы, или симптомы, сопровождающие длительную декомпенсацию, среди которых выделяют проявления: кожные – кожный зуд, ксантома-тоз (более характерен для СД2), липоидный некробиоз («пигментная голень»), диабетические буллы, витилиго (при СД1), рубец кожи лица, пиодермии, онихомикозы; со стороны органа зрения – конъюнктивиты, кератиты, нагноения волосяных луковиц в области век, снижение остроты зрения вследствие нарушений аккомодации, развития катаракты или ретинопатии, глаукомы; со стороны полости рта – прогрессирующий кариес, альвеолярная пиорея, гингивит, парадонтоз; со стороны костной системы – контрактура Дюпюитрена, формирование остеоартропатии (сустав Шарко), деформация межфаланговых сочленений пальцев рук и ног, остеопения и остеопороз; со стороны органов дыхания – сухость и атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, склонность к бронхиту, пневмонии и туберкулезу; со стороны органов пищеварения – атрофия сосочков языка, склонность к гингиви-

там, пародонтозу, стоматиту; нарушения потенции у мужчин и менструального цикла у женщин; гипотрофия подкожно-жировой клетчатки или ее выраженная плотность, особенно в местах введения инсулина (после введения инсулина могут появиться и участки атрофии подкожной клетчатки – «липотрофический синдром»), или постинъекционный гипертрофический синдром в виде инфильтратов).

4.3. Диагностика сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена

Последние десятилетия характеризуются ужесточением критериев диагностики СД, что обусловлено высоким риском развития осложнений при поздней верификации диагноза. Диагноз СД выставляется на основании повышения уровня глюкозы в крови с учетом клинической симптоматики. Если неоднократно (не менее двух раз) уровень гликемии в течение суток более 11,1 ммоль/л или утром натощак превышает 7,0 ммоль/л в плазме крови либо 6,1 ммоль/л в цельной капиллярной крови, диагноз СД не вызывает сомнений. Кроме того, данный диагноз может быть установлен по критериям ОГТТ, который проводится на фоне обычного двигательного и пищевого режима. После первого забора крови обследуемый в течение 5 мин выпивает 75 г глюкозы (для взрослых), растворенной в 250–300 мл воды (для детей 1,75 г/кг, но не более 75 г). Повторное взятие крови осуществляется через 2 ч. В период проведения ОГТТ обследуемый не должен курить, активно двигаться. Интерпретация данных ОГТТ представлена в табл. 4.2.

Нарушение регуляции уровня глюкозы (НТГ и НГТош) расценивается как предиабет. Пациенты с НТГ и НГТош могут иметь нормогликемию в течение дня и нормальные или близко-нормальные показатели гликозилированных белков, в частности HbA_{1c}, поэтому данные состояния часто не диагностируются и являются «категорией риска» для развития клинической стадии СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Гликированные белки (гемоглобин, альбумин, коллаген и др.) образуются при прямо пропорциональном связывании с глюкозой, сохраняя информацию о содержании глюкозы в крови, и позволяют проводить ретроспективную оценку состояния углеводного обмена в течение 2–12 недель и диагно-

Таблица 4.2. Критерии диагностики сахарного диабета и других категорий гликемии (ВОЗ, 1999)

Время исследования	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
<i>Физиологическая норма</i>				
Натощак	< 5,6 (< 100)	< 5,6 (< 100)	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)
Через 2 ч после ОГТТ	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)
<i>Сахарный диабет</i>				
Натощак	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 7,0 (≥ 126)	≥ 7,0 (≥ 126)
Через 2 ч после ОГТТ	≥ 10,0 (≥ 180)	≥ 11,0 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 12,2 (≥ 220)
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)</i>				
Натощак	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)	< 7,0 (< 126)
Через 2 ч после ОГТТ	≥ 6,7 (≥ 120) и < 10,0 (< 180)	≥ 7,8 (≥ 140) и < 11,1 (< 200)	≥ 7,8 (≥ 140) и < 11,1 (< 200)	≥ 8,9 (≥ 160) и < 12,2 (< 220)
<i>Нарушение гликемии натощак (НГТощ)</i>				
Натощак	≥ 5,6 (≥ 100) и < 6,1 (< 110)	≥ 5,6 (≥ 100) и < 6,1 (< 110)	≥ 6,1 (≥ 110) и < 7,0 (< 126)	≥ 6,1 (≥ 110) и < 7,0 (< 126)
Через 2 ч после ОГТТ	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)

стику СД. Неферментативное гликозилирование белков изменяет их биологические свойства, делает антигенными, что имеет значение в патогенезе хронических осложнений СД. Наиболее используемым параметром является уровень HbA_{1c} – интегрального показателя состояния углеводного обмена в течение 12 недель, что определено продолжительностью жизни эритроцита. В норме HbA_{1c} составляет 4–6% от общего количества гемоглобина крови практически здоровых лиц. Уровень HbA_{1c} в пределах 5,7–6,4% свидетельствует о наличии предиабета, а 6,5% и более – подтверждает наличие СД.

Уровень фруктозамина (гликозилированный белок крови, в частности альбумин) отражает нарушение углеводного обмена за 2–3 предшествующие определению недели (нормальные параметры – 200–280 ммоль/л). На практике фруктозамин определяется редко.

Глюкозурия появляется только после превышения уровнем гликемии почечного порога (в норме 8,8–9,5 моль/л), который может изменяться: у пожилых людей отмечается его увеличение (аглюкозурия может быть при повышенных цифрах гликемии), при беременности – физиологическое снижение, у детей – нередко очень низкий. Глюкозурия может наблюдаться и при нормальной концентрации глюкозы в крови вследствие снижения почечного порога (почечный диабет), в небольших количествах иногда обнаруживается у беременных женщин (глюкозурия беременных), выявляется при некоторых заболеваниях почек (острый и хронический нефрит, пиелонефрит и др.). Возможно развитие внепанкреатогенных глюкозурий, при которых нарушено какое-либо из звеньев, участвующих в регуляции обмена глюкозы (при черепно-мозговых травмах, опухолях мозга, менингитах, токсикозах, судорогах, энцефалитах, нарушении секреции некоторых гормонов – адреналина, тироксина, ГКС, АКТГ, при заболеваниях печени и почек). Исследование содержания глюкозы в моче в настоящее время используется редко, что обусловлено колебаниями почечного порога для глюкозы, краткосрочностью оценочного периода отражаемых уровней гликемии и запозданием оценки глюкозурии по отношению к более точному и значимому уровню глюкозы крови.

Один из маркеров СД – уровень кетоновых тел, образующихся в результате активации липолиза и увеличения содержания свободных жирных кислот, являющихся кетогенным субстратом в условиях дефицита получения энергии при

невозможности утилизации глюкозы вследствие абсолютного (реже относительного) дефицита инсулина. Кроме того, синтез кетоновых тел (β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) происходит из «кетогенных» аминокислот (изолейцина, лейцина, валина), которые накапливаются в результате активации катаболизма белка. Накопление кетоновых тел ведет к истощению щелочных резервов крови и развитию метаболического ацидоза. Наличие кетоновых тел в моче свидетельствует о декомпенсации СД, однако кетонурия может встречаться и при других патологических состояниях: голодании, диете с высоким содержанием жира, алкогольном кетоацидозе и инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой.

Для оценки инсулин продуцирующей функции β -клеток поджелудочной железы может быть использовано определение уровней инсулина и С-пептида (концевой пептид, отщепляющийся от проинсулина в процессе синтеза инсулина в эквивалентных инсулину количествах), по которым можно судить о сохранности этой функции. Исследование уровня инсулина дает возможность оценить секрецию эндогенного инсулина только у пациентов, не получающих препараты инсулина, в то время как по уровню С-пептида возможно проведение адекватной оценки и на фоне инсулинотерапии (ИТ). Исследование уровней инсулина и С-пептида натощак и с пищевой нагрузкой проводят для дифференциальной диагностики СД1 и СД2: при СД1 его концентрация низкая (может отсутствовать при длительном течении заболевания), при СД2 она может долгое время сохраняться в пределах нормальных значений или даже быть повышенной, что свидетельствует о гиперинсулинемии.

4.4. Сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся на фоне генетической предрасположенности под действием факторов внешней среды и сопровождающееся деструкцией β -клеток поджелудочной железы с последующим развитием абсолютного дефицита инсулина. Абсолютная инсулиновая недостаточность способствует выраженным метаболическим измене-

ниям, которые лежат в основе формирования различных клинических признаков и осложнений заболевания.

Распространенность СД1 – 0,2–0,4% в общей популяции и 10–15% от общего количества пациентов с СД. У родственников I степени риск развития СД1 увеличен до 3–9% (у детей от больных матерей – до 3%, отцов – до 9%, обоих родителей – до 30%, для монозиготных близнецов – 30–50%). Распространенность СД1 колеблется в широких пределах и зависит от возрастной структуры населения, этнических, культурных и других факторов. Первичная заболеваемость СД1 максимальна в странах Северной Европы (Финляндия, Норвегия, Дания).

Этиология и патогенез. В развитии СД1 80% отводится генетическим факторам и 20% факторам внешней среды. Широкомасштабное сканирование генома человека выявило около 18 локусов, ассоциированных с повышенным риском СД1 на разных хромосомах (6p21.31; 11p15.5 (MLS-0,6); 15q26 (MLS-2,5); 18q 21 (MLS-1,6); 2q31-33; 3q21-25; 10p11-q11 (MLS-0,4); 14q24.3-31(MLS-4,0)). Общеизвестным считается положение о том, что наибольший вклад в развитие СД1 вносят антигены главного комплекса гистосовместимости – *Human Leukocytes Antigens* (HLA). Кодированные их гены локализованы на коротком плече 6-й хромосомы и включают три основных класса. Антигены HLA I класса кодируются в основном генами A, B, C, D, E, F, G – экспрессируются на всех ядерных клетках, ограничивают активацию Т-лимфоцитов цитотоксического пула. Антигены HLA II класса кодируются генами DR, DQ, DN, DO, DP (DP, DQ, DR, расположены в локусе IDDM1) и экспрессируются в основном на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах). Антиген презентуется Т-хелперам в комплексе с антигенами, и в дальнейшем через посредство Т-клеточного рецептора происходит распознавание антигенов и инициируется иммунный ответ. Гены II класса связаны с запуском аутоиммунных процессов при СД1 (максимальная значимость с локусом IDDM1). У 95% пациентов с СД1 европеоидной расы имеются HLA-DR 3 и (или) DR4 антигены. Еще большая связь имеется с рядом антигенов DQ. Существует защитный гаплотип – DR2, DQA1-0102, DQB1-0602, препятствующий развитию СД1 даже при наличии специфических аутоантител. В то же время у данных пациентов повышен риск развития рассеянного склероза. Предрасположен-

ность с высокой степенью риска к развитию СД1 сочетается с гаплотипами DR3 (DRB1*0301-DQA1*0501-DQB*0201) и DR4 (DRB1*0401,02,05-DQA1*0301-DQB1*0302), умеренной степени риска – DR1 (DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501), DR8 (DR1*0801-DQA1*0401-DQB1*0402), DR9 (DRB1*0902-DQA1*0301-DQB1*0303), DR10 (DRB2*0101-DQA1*0301-DQB1*0501); протективное действие высокой степени – с DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602), DR5 (DRB1*1101-DQA1*0102-DQB1*0301); умеренной степени – с DR4 (DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301), DR4 (DRB1*0403-DQA1*0301-DQB1*0302), DR7 (DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201).

Следующая выраженная корреляция взаимоотношения с СД1 связана с регионом гена инсулина, расположенного на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5). Данный локус содержит гены, кодирующие синтез тирозингидроксилазы и ИФР-2. Регион IDDM2 полиморфен и состоит из повторов (VNTR), которые имеют два основных класса аллелей. Аллели III класса (длинные аллели) представляют собой 200 копий повторов и выполняют в основном протективную функцию (при их наличии риск развития СД1 снижен на 70%).

Детально изучен локус IDDM3, локализованный на хромосоме 15q26, где находится ген рецептора ИФР-1, отвечающий за развитие СД1 (в непосредственной близости расположен ген интерлейкина – IL-2). Единого маркера HLA, жестко ассоциированного с развитием СД1, в различных этнических группах не выявлено, однако роль генетических факторов неоспоримо доказана, при этом она качественно зависит от этнических характеристик и количественно – от спектра генов HLA.

Таким образом, СД1 является полигенным заболеванием, и разные гены отвечают за разные стадии развития заболевания (генерализацию аутоиммунного ответа, инициацию цитотоксичности, конечную деструкцию β -клеток). Практическая значимость этих данных состоит в возможности выделения групп риска по развитию СД1 на основании HLA-типирования уже с момента рождения ребенка для последующего мониторинга и проведения профилактики.

Диагностируется СД1 только у 30–50% монозиготных близнецов, что свидетельствует о значимой роли факторов внешней среды (аутоиммунные процессы, вирусные заболевания, воздействие токсических веществ) в развитии данного

нарушения углеводного обмена. В развитии СД1 доказана роль различных факторов внешней среды, среди которых отмечается влияние: географической широты проживания (тенденция нарастания к северу от экватора) и инсоляции (выше для жителей с ограниченной инсоляцией, что связывают с дефицитом витамина D, который не только регулирует кальциевый гомеостаз, но и служит активным иммуномодулятором); β -цитотропных вирусов – Коксаки (серогруппа В₄), ветряной оспы, эпидемического паротита, кори, коревой краснухи, цитомегаловируса; вакцинации; типа вскармливания (грудное, коровье молоко); токсических веществ (соединения нитрозомочевины, нитро- и аминоксодержащие вещества), стрептозотоцина, диазоксида, аллоксана и др. В качестве иницирующих факторов внешней среды предполагалось влияние различных инфекционных заболеваний, особенно вызываемых β -цитотропными вирусами. Возможный механизм инициации аутоиммунных процессов вирусной инфекцией – молекулярная мимикрия, т.е. генерация под воздействием вирусов антивирусных специфических Т-клеток, перекрестно реагирующих с антигенами β -клеток. В последнее время установлено, что только вирус коревой краснухи и энтеровирус имеют «жесткую» ассоциацию с СД1 (особенно при внутриутробном поражении). Вирусы Коксаки В₄, эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус ветряной оспы, ретровирус и ротавирус реже ассоциированы с СД1.

Хорошо известна способность аллоксана и стрептозотоцина вызывать деструкцию β -клеток с последующим развитием СД1 (экспериментальные формы СД). Их токсичность дозозависима, в больших дозах они в течение нескольких часов вызывают дегрануляцию β -клеток, заканчивающуюся их некрозом. Подобным действием обладают другие химические вещества и лекарственные средства, например родентицид и пентамидин. Необходимо учитывать токсическое влияние на β -клетку различных токсических веществ, в том числе широко использующиеся в сельском хозяйстве (нитро- и аминоксоединения), и некоторых бафилломикетов, инфицирующих корнеплоды.

Эмоциональный или физический стресс зачастую предшествует клинической манифестации СД1. Причиной этого выступают контринсулярные гормоны, характерные для стресса: катехоламины, глюкагон, кортизол, ГР. Эти гормоны повышают уровень глюкозы в крови и ингибируют выработку инсулина,

поэтому способны инициировать клинические проявления при наличии формирующегося СД с недостаточностью инсулина.

Таким образом, инициация аутоагрессии при СД1 – сложный полифакторный процесс. В настоящее время течение иммунных процессов, приводящих к развитию СД1, представляется следующим образом: в результате воздействия одного или нескольких вышеуказанных инициирующих факторов происходит поломка иммунологической толерантности и запуск аутоагрессивной иммунологической реакции. Срыв иммунологической толерантности может происходить на уровне центральной толерантности (при дефекте «негативной селекции» аутореактивных клонов в тимусе и недостаточной дифференциации регуляторных клеток) и на уровне периферической толерантности вследствие дефекта анергии Т-клеток на аутоантигены (рис. 4.2).

Развитие СД1 имеет характерные стадии (фазы) аутоагрессии: генетическая предрасположенность, индукция триггерного фактора, иммунные нарушения, клиническая манифестация СД, полная деструкция β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы человека (табл. 4.3).

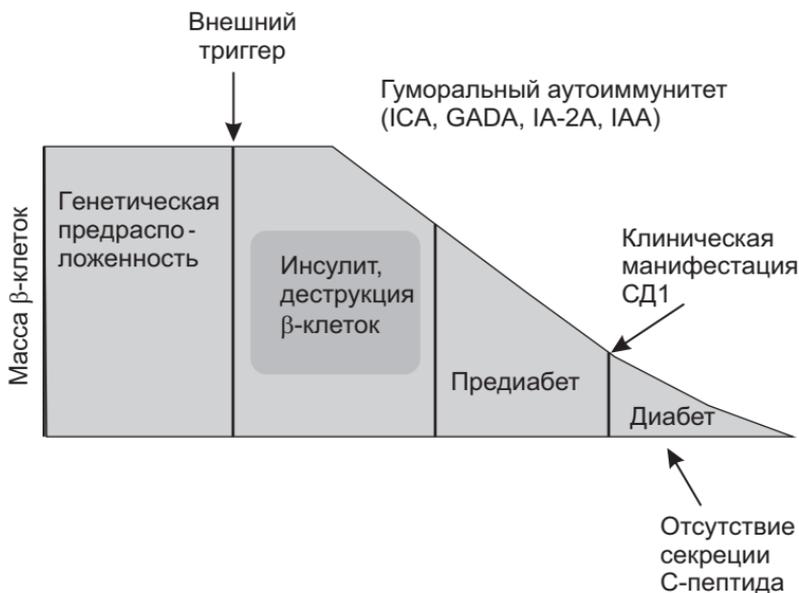


Рис. 4.2. Патогенез СД1 (A.L. Rosenbloom и др., 2000)

Таблица 4.3. Стадии патогенеза СД1

Этап	Явление	Агент или реакция
I	Генетическая предрасположенность	Реализуется менее чем у половины однояйцевых близнецов (2–5% sibсов). Антигены HLA, особенно класса II (DR3, DR4 или их сочетание – риск СД1 возрастает многократно; DR1, DR8, DR9, DR10 – менее выражен риск развития заболевания)
II	Гипотетический триггерный фактор (действие факторов внешней среды)	Вирусная инфекция, химические факторы, характер питания, стресс (установлены у 60%) – инициация иммунных процессов
III	Иммунные нарушения при сохранении нормальной секреции инсулина (активация аутоиммунного процесса)	Определяются иммунологические маркеры СД1: аутоантитела к антигенам β -клеток (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 α , IA2 β). Отмечается уменьшение количества β -клеток, отсутствует 1-я фаза секреции инсулина
IV	Выраженные иммунные нарушения (иммунная атака на β -клетки)	Развитие инсулита вследствие прогрессирующего снижения секреции инсулина при нормальном уровне глюкозы в плазме крови (предиабет)
V	Клиническая манифестация СД	Наступает при разрушении более 90% массы β -клеток (сохраняется остаточная секреция С-пептида, сохраняются α -клетки), что отражает степень дефицита инсулина
VI	Полная деструкция β -клеток	Абсолютный дефицит инсулина, отсутствует базальный уровень С-пептида, уровни антител могут быть снижены

Отмечена способность β -клеток к контролируемым регенерации и апоптозу в процессе нормального функционирования островкового аппарата в зависимости от углеводного гомеостаза. Устанавливается баланс между погибшими и вновь образованными клетками. Возможно, именно этот процесс обеспечивает длительно нормальную функцию β -клеток при развитии СД1, однако новые β -клетки образуются в основном из недифференцированных клеток-предшественников, поэтому при постоянном разрушении имеющихся β -клеток запасы

предшественников истощаются, восстановление их со временем становится невозможным.

Клиническая картина. Клиническая картина СД1 появляется только при разрушении 80–90% функционально способных β -клеток. Ей предшествует достаточно длительный доклинический период (до 3–5 лет, иногда и до 10 лет). В большинстве случаев СД1 верифицируется после появления «больших» симптомов СД. Жалобы, с которыми пациенты могут обратиться к врачу, включают обильное мочеотделение, жажду, снижение массы тела, слабость, утомляемость, снижение работоспособности, судороги в мышцах ног, ухудшение зрения, кожный зуд. Поскольку СД1 – следствие абсолютного дефицита инсулина, симптоматика нарастает сравнительно быстро (в течение нескольких дней или недель), поэтому пациенты не всегда успевают своевременно обратиться за медицинской помощью и четко сформулировать жалобы на данном этапе, обращая внимание в первую очередь на слабость и утомляемость и связывая их появление со стрессовыми факторами или развитием воспалительных заболеваний. При нарастании симптоматики развивается диабетический кетоацидоз, что сопровождается появлением запаха ацетона изо рта, шумного дыхания, нарушения сознания, тошнотой, рвотой и другими симптомами интоксикации. Быстрое прогрессирование заболевания не позволяет развиваться хроническим или «поздним» осложнениям до установления диагноза СД1, поэтому жалобы на боли в ногах могут быть следствием электролитного дисбаланса на фоне выраженной полиурии, а нарушения зрения – результатом аккомодативной астенопии, развивающейся при выраженных колебаниях гликемии.

Вследствие аутоиммунной природы СД1 возможно его сочетание с другой аутоиммунной патологией, поэтому лица с аутоиммунными заболеваниями являются группой риска по развитию СД1.

При длительном течении СД1 состояние пациентов зависит от степени метаболической компенсации и продолжительности периодов декомпенсации. Выраженная метаболическая декомпенсация сопровождается вышеперечисленными симптомами, характерными для манифестации заболевания. В случае недостаточной компенсации в течение длительного периода у пациентов развиваются «поздние» осложнения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Обычно диагностика СД1 основана на яркой клинической картине заболева-

ния (полиурия, полидипсия, полифагия, снижение массы тела, запах ацетона изо рта, общая слабость у лиц молодого возраста) и повышении уровня глюкозы в крови более 11,1 ммоль/л в любое время суток. Характерны полиурия (следствие осмотического диуреза) до 3–4 л и полидипсия (за счет обезвоживания организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также с повышением концентрации глюкозы в крови, мочевины и натрия). Снижение массы тела характерно для манифестации и декомпенсации СД1 за счет избыточного выделения глюкозы с мочой (экскретируется глюкоза, поступившая с пищей и образовавшаяся в результате повышенного глюконеогенеза из жиров и белков). Полифагия отмечается в дебюте заболевания, при кетоацидозе аппетит снижен. Утомляемость обусловлена дефицитом образования энергии, гликогена и белка в мышцах.

Лабораторная диагностика СД1 подтверждается гипергликемией, глюкозурией, ацетонурией. Для оценки функционального состояния β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы у пациентов с СД1 определяют уровни инсулина и С-пептида, что используется для дифференциальной диагностики. При СД1 их уровни снижены. Чаще всего проводят определение уровня С-пептида (концевой пептид, отщепляющийся от проинсулина в процессе синтеза инсулина в эквивалентных количествах), который может быть исследован после инициации ИТ. Для ранней диагностики СД1 используется определение аутоантител к антигенам β -клетки поджелудочной железы. Аутоантитела к различным структурам β -клеток рассматриваются как иммунологические маркеры β -клеточной деструкции. Наиболее часто выявляются антитела к островковым клеткам (ICA – Islet Cell Antibody), к инсулину (IAA – Insulin Autoantibody), глутаматдекарбоксилазе (GADA – Glutamic Acid Decarboxylase Antibody), которые появляются в ответ на разрушение β -клетки и выявляются у 80–95% пациентов с впервые выявленным СД1. Данное исследование необходимо проводить для дифференциации типа СД, а также у здоровых родственников людей, болеющих СД1, для прогнозирования развития болезни. Наличие одновременно диагностических уровней трех типов антител (ICA, тирозинфосфатазу протеина IA-2, GADA) идентифицирует более чем 50% лиц среди родственников I степени родства, у которых в течение 5 лет возникнет СД1, а при определении повышенных IA-2A (Islet Antigen 2 Antibody), GADA, сниже-

нии 1-й фазы инсулинового ответа и наличии диабетогенных HLA-генотипов у родственников I степени родства риск развития возрастает до 80%.

Сахарный диабет 1-го типа дифференцируют с состояниями, сопровождающимися гипергликемией. Целесообразно проводить дифференциальную диагностику с LADA-диабетом (Latent Autoimmune Diabetes of Adult – латентным аутоиммунным диабетом взрослых), который манифестирует после 40 лет, характеризуется медленным разрушением β -клеток. В клинической практике наиболее часто приходится дифференцировать СД1 с СД2 и другими типами СД, чаще всего с панкреатическим (табл. 4.4).

Лечение. Цель лечения заключается в компенсации дефицита инсулина, направленной на коррекцию гормонально-метаболических нарушений, предупреждение и лечение осложнений заболевания и базируется на проведении заместительной ИТ. Лечение СД1 включает рациональное питание, физическую нагрузку, адаптированные к ИТ, и обучение пациентов основам поведения и жизни с СД. Основа лечения – пожизненная заместительная ИТ, основанная на имитации двух основных ритмов секреции инсулина поджелудочной железой здорового человека – базальный и болюсный (рис. 4.3).

Секреция базального инсулина не зависит от уровня глюкозы, приемов пищи и осуществляется постоянно для поддержания основного обмена и усиленной секреции инсулина в ответ на посталиментарную гипергликемию или гипергликемию, вызванную выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию (в среднем 1 ЕД/ч, или 24 ЕД/сут). Пищевая, или болюсная, секреция инсулина определяется составом, временем приема пищи, что позволяет обеспечивать нормогликемию в организме здорового человека. Печень принимает активное участие в гомеостазе глюкозы, депонируя ее в виде гликогена после приема пищи и выделяя в кровь из депо путем активации процесса гликогенолиза в перерывах между употреблением продуктов питания. В норме инсулин из поджелудочной железы поступает в систему воротной вены и далее в печень, где 50% его инактивируется, участвуя в превращении глюкозы в гликоген, а оставшаяся часть инсулина через большой круг кровообращения попадает к периферическим органам и тканям. Для адекватного замещения абсолютного дефицита инсулина применяются различные инсулины. Экзогенно введенный инсулин из подкожного депо медленно

Таблица 4.4. Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета

Признак	СД1	СД2	Панкреатический СД
Возраст при манифестации	Детский или молодой (чаще до 30 лет)	Чаще после 40 лет	В любом возрасте (чаще после 40 лет)
Начало заболевания	Внезапное (острое)	Постепенное	Внезапное (острое)
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена (у 80–90% – ожирение)	Чаще снижена (может быть нормальная или избыточная)
Выраженность «больших» симптомов	+++	+/-	++
Сезонность манифестации СД	Чаще в осенне-зимний период	Отсутствует	Отсутствует
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий (возможен при стрессах: операциях, травмах)	Высокий
Изменения в анализах мочи	Глюкозурия, кетонурия	Глюкозурия	Глюкозурия, кетонурия
Наследственная предрасположенность	Отягощена по СД1 и другим аутоиммунным заболеваниям	Отягощена по СД2	–
Уровень инсулина (С-пептида) в крови	Низкий либо отсутствует	При манифестации заболевания повышен	Может быть низкий
Ассоциация с HLA-геплотипами	Обычно есть	Обычно нет	Отсутствует
Аутоантитела к антигенам β-клеток	Определяются у 80–90% в первые недели и месяцы заболевания	Отсутствуют	Отсутствуют
Ответ на терапию таблетированными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Чаще имеется	Чаще отсутствует
Потребность в ИТ	Пожизненная	Сначала обычно отсутствует, затем развивается	Чаще пожизненная



Рис. 4.3. Нормальная физиологическая секреция инсулина

всасывается в общий кровоток; концентрация его длительно остается высокой, поэтому при СД1 наблюдается более высокая, чем у здоровых лиц, посталиментарная гипергликемия и склонность к гипогликемическим реакциям в более поздние часы, вследствие чего ИТ при СД1 является наиболее сложной задачей в клинической диабетологии.

По длительности действия препараты инсулина подразделяют на лекарственные средства короткого (ультракороткого) действия, имитирующие действие болюсного инсулина; препараты средней продолжительности действия или аналоги длительного беспикового действия, имитирующие действие «базального» инсулина; комбинированные препараты, сочетающие действие болюсного и базального инсулина (табл. 4.5).

Доза инсулина подбирается эмпирически, но под контролем уровня глюкозы утром натощак, а также через 2 ч после приема пищи и определения гликемии в 1–3 часа ночи (чаще в 2 часа). При СД1 начальная доза в первый год заболевания обычно составляет 0,5–0,6 ЕД/кг/сут в пересчете на идеальную массу тела. В следующие 5 лет доза инсулина увеличивается до 0,7–0,8 ЕД/кг/сут, в дальнейшем может возрастать до 0,9 ЕД/кг/сут. При изменении суточной дозы инсулина ее нельзя увеличивать или уменьшать более чем на 10% от имеющейся дозы. При развитии диабетического кетоацидоза суточная доза инсулина увеличивается до 1,0 ЕД/кг/сут и более (табл. 4.6).

Для компенсации дефицита инсулина применяется базис-болюсный режим ИТ, который наиболее полно имитирует фи-

Таблица 4.5. Некоторые препараты инсулинов, применяемые при лечении СД1

Характеристика препаратов инсулина	Торговое наименование	Начало действия	Пик действия, ч	Длительность действия, ч	Путь введения
Короткого действия	Моноинсулин ЧР, актрапид НМ, чумулин Р, генсулин Р, инсуман Рапид	30 мин	1-3	6-8	Подкожное или внутривенное
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Лизпро (Хумалог), аспарт (НовоРапид), глудизин (Апидра)	10-20 мин	0,5-1	3-4	То же
Средней продолжительности действия	Протамин ЧС, протафан НМ, хумулин Н (НПХ), генсулин Н, инсуман Базал	1-2 ч	3-12	12-24	Подкожное
Длительные беспиикового действия (аналоги)	Лантус (Гларгин)	60 мин	-	24-29	То же
	Левемир (Детемир)	2-4 ч	3-14	До 24	
Комбинированные препараты	Микстарт НМ 30	Как инсулин короткого действия и НПХ (в смеси действуют раздельно)			»
	НовоМикс 30	Как растворимый инсулин аспарт и протаминированный инсулин аспарт (компоненты смеси действуют раздельно)			

Таблица 4.6. Среднесуточная потребность в инсулине

Период жизни	Суточная потребность в инсулине, ЕД/кг
Манифестация СД	0,5–0,6
Длительное течение СД	0,7–0,8
Декомпенсация (кетоацидоз)	1,0–1,5
Препубертат	0,6–1,0
Пубертат	1,0–2,0
Беременность (II и III триместры)	0,6–1,0
Беременность (I триместр)	0,5–0,7
Диабетическая нефропатия со снижением функции почек	0,3–0,7
Присоединение интеркуррентных заболеваний	0,9–1,0

зиологическую секрецию инсулина. В дневное время назначается $2/3$ суточной дозы инсулина, в вечернее время – $1/3$. В большинстве случаев первая инъекция выполняется за 30–60 мин до завтрака, вторая – в позднее вечернее время (22–23 ч). Для покрытия болюсной потребности вводится инсулин короткого действия перед основными приемами пищи в зависимости от фармакокинетики препарата. Препараты инсулина короткого действия вводятся за 30–60 мин до приема пищи (рис. 4.4). Недостатком данного режима ИТ является то, что



Рис. 4.4. Схема базис-болюсного режима инсулинотерапии (трехкратное введение инсулина короткого действия (К) и однократное введение инсулина пролонгированного действия (П))

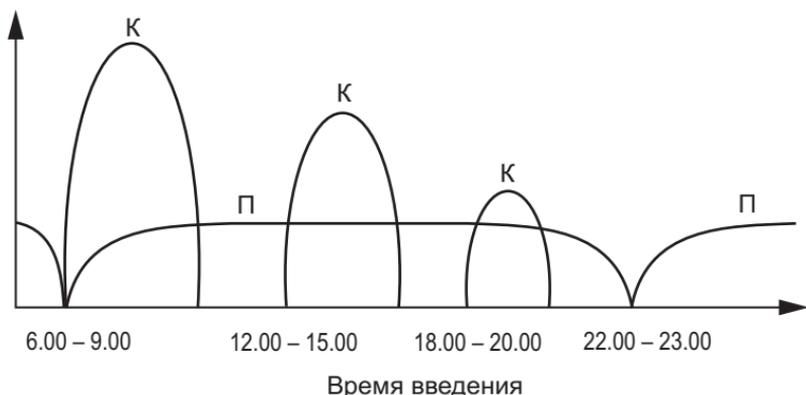


Рис. 4.5. Схема базис-болюсного режима инсулинотерапии (трехкратное введение инсулина короткого действия и двукратное введение инсулина пролонгированного действия)

введение инсулина пролонгированного действия в одной инъекции не всегда обеспечивает его действие на протяжении суток. При неадекватной компенсации СД на фоне предыдущего режима ИТ для поддержания дневного базального уровня ин-

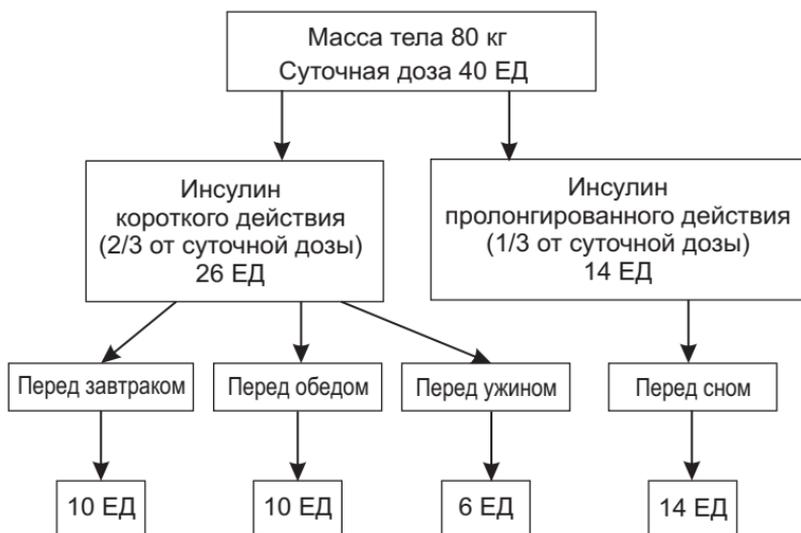


Рис. 4.6. Расчет суточной дозы инсулина (базис-болюсный режим – трехкратное введение инсулина короткого действия и однократное введение инсулина средней продолжительности действия)

сулина и обеспечения возможности смещения времени приема пищи в течение дня выполняется вторая инъекция инсулина средней продолжительности действия (рис. 4.5).

Подбор дозы инсулина осуществляется с учетом массы тела пациента и уровня гликемии (рис. 4.6, 4.7). Коррекция дозы вводимого инсулина проводится на основании данных компенсации гликемии в течение суток. Кроме базис-болюсной ИТ существует интенсивная ИТ, главное отличие которой заключается в ежедневной коррекции дозы инсулина по гликемии, которая осуществляется пациентом самостоятельно после обучения или медицинским персоналом. Именно интенсивная ИТ обеспечивает оптимальные долгосрочные ре-

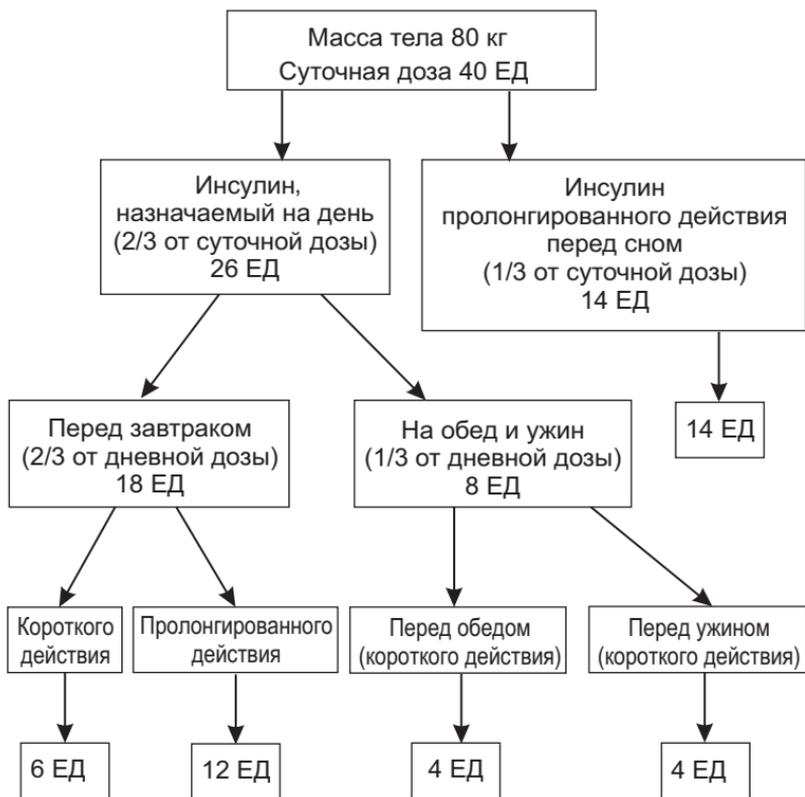


Рис. 4.7. Расчет суточной дозы инсулина (базис-болюсный режим – трехкратное введение инсулина короткого действия и двукратное введение инсулина средней продолжительности действия)

зультаты лечения СД1, так как является наиболее физиологичной. Целевые значения гликемии, которые должны быть обеспечены при проведении ИТ, указаны в табл. 4.7.

Таблица 4.7. Целевые значения гликемии и гликированного гемоглобина при СД1

Показатель	Цели лабораторных исследований	
	для взрослых (ADA, 2012)	для детей (ISPSD Clinical practice Consensus Gbidelines, 2006–2007)
HbA1c,%	< 7,0	< 7,5
Глюкоза в крови, ммоль/л:		
натощак	3,9–7,2	5,0–8,0
через 2 ч после еды	< 10,0	5,0–10,0
перед сном	6,0–7,5	6,7–10,0

Препараты инсулина короткого действия и аналоги инсулина ультракороткого действия могут вводиться подкожно или внутривенно, средней продолжительности действия и аналоги длительного беспикового действия – только подкожно.

Существуют различия в локальной деградации инсулина в зависимости от места инъекции. При введении инсулина в область подкожной клетчатки передней брюшной стенки скорость его всасывания максимальна, а при введении в область бедра – минимальна. Инсулин короткого действия следует вводить за 30 мин до еды, ультракороткого – непосредственно перед едой (иногда во время или сразу после приема пищи). Инсулин короткого действия целесообразно вводить в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, а пролонгированный – в плечо или бедро глубоко в складку подкожно-жировой клетчатки под углом 45° или 90° (если подкожно-жировая клетчатка толще, чем длина иглы), избегая мест липодистрофий. Для введения инсулина применяются шприцы одноразового использования (со встроенной иглой, трехкомпонентные) и шприц-ручки (автоматические инъекторы для введения инсулинов – многодозовые и одноразовые, заполненные данным лекарственным средством). Кроме подкожного введения инсулина используется непрерывная подкожная инфузия инсулина с помощью специальных помп (насосов), позволяющих обеспечивать режим подкожного введения ин-

сулина короткого или ультракороткого действия, приближающийся к физиологическому, с различной скоростью введения базального инсулина и болюсов различной продолжительности при приеме пищи.

Для коррекции дозы рекомендуется многократное определение уровня гликемии в течение суток (6–12 раз). Оптимальный вариант – система постоянного мониторингования уровня глюкозы, которая обеспечивает определение до 288 значений гликемии в течение суток с оценкой результатов в режиме реального времени, что позволяет проводить своевременную и адекватную коррекцию доз вводимого инсулина. Имеются помпы с одновременным проведением мониторингования уровня глюкозы в межклеточной жидкости, обеспечивающие оптимальные возможности самоконтроля и коррекции ИТ.

Наиболее частым осложнением ИТ является развитие гипогликемических эпизодов, вплоть до ком. При проведении ИТ возможно развитие осложнений, не позволяющих обеспечить адекватную компенсацию СД1 (феномен Сомоджи – повышенный уровень глюкозы натощак (более 11,1 ммоль/л) после ночной гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л) и феномен рассвета (down phenomenon) – повышенный уровень гликемии натощак в ранние утренние часы, после 4.00 утра (более 11,1 ммоль/л) при нормальном уровне гликемии в полночь и в 3 ч ночи). Возможно развитие хронической передозировки инсулина на фоне субклинических гипогликемических эпизодов и постгипогликемической гипергликемии, определяющей необходимость повышения дозы инсулина. Для контроля компенсации СД и коррекции дозы инсулина рекомендуется оценка уровня глюкозы в крови 3–6 раз в течение суток в зависимости от компенсации течения заболевания.

Рациональное питание является стратегическим компонентом комплексной терапии СД1 и планируется исходя из отношения пациента к ИТ, его способности самостоятельно проводить коррекцию дозы инсулина. Рекомендуется свободная диета, основанная на подсчете количества съеденных углеводов, скорости их всасывания и адаптированная к дозе инсулина и режиму его введения. Желателен самоконтроль уровня глюкозы крови не менее 4–6 раз в сутки с коррекцией дозы инсулина по результатам (интенсивная ИТ). При отсутствии навыков и мотивации у пациента на проведение интенсивной ИТ из рациона исключаются рафинированные углеводы (глюкоза, фруктоза, сахароза). Потребление пищи должно соответствовать

энергетическим потребностям организма, суточная калорийность потреблению 55–60% углеводов, 15–20% белков и 20–25% жиров. Особое внимание в рационе уделяется углеводам, так как именно они оказывают максимальное влияние на углеводный обмен. В зависимости от скорости всасывания усвояемые углеводы подразделяются на *быстрые* – глюкоза, фруктоза (моносахариды), сахароза, лактоза и мальтоза (дисахариды), которые начинают всасываться уже в полости рта и через 5–10 мин после употребления, и *медленные* – полисахариды, в том числе крахмал. Медленноусвояемые углеводы должны составлять 80% углеводов в рационе, а быстрые – всего лишь 20%. Влияние на организм клетчатки и пектинов рассматривают как часть общего действия пищевых волокон, поэтому некоторые продукты (фасоль, зеленый горошек, пшено, гречневая крупа, свекла, морковь, яблоки, салат и др.) оказывают большее действие, чем это можно предположить только по содержанию клетчатки (табл. 4.8).

Таблица 4.8. Содержание клетчатки в 100 г съедобной части продуктов

Количество клетчатки, г	Продукты питания
Очень большое (более 1,5)	Отруби пшеничные, малина, фасоль, орехи, финики, клубника, урюк, овсяная крупа, шоколад, изюм, смородина белая и красная, клюква, крыжовник, чернослив
Большое (1,0–1,5)	Крупа гречневая, перловая, ячневая, овсяные хлопья, горох лущеный, картофель, морковь, капуста белокочанная, горошек зеленый, баклажаны, перец сладкий, тыква, щавель, айва, апельсины, лимоны, брусника
Умеренное (0,6–0,9)	Хлеб ржаной из сеяной муки, пшено, лук зеленый, огурцы, свекла, томаты, редис, капуста цветная, дыня, абрикосы, груши, персики, яблоки, виноград, бананы, мандарины
Малое (0,3–0,5)	Хлеб пшеничный из муки 2-го сорта, рис, крупа пшеничная, кабачки, салат, арбуз, вишня, слива, черешня
Очень малое (0,1–0,2)	Мука пшеничная 1-го сорта, хлеб пшеничный из муки 1-го и высшего сорта, манная крупа, макароны, печенье

Употребление углеводов рассчитывается индивидуально для каждого пациента с учетом *хлебных единиц* (ХЕ) и *гликемического индекса* продуктов питания. Система ХЕ основана

на условии, что 1 ХЕ приравнивается к употреблению 10–12 г усвояемых углеводов в любом продукте (разработана для упрощения составления пищевого рациона). В большинстве случаев на утилизацию 1 ХЕ требуется от 1 до 4 ЕД (в среднем 2 ЕД) короткого (болюсного) инсулина. При составлении рациона питания пациент должен учитывать количество ХЕ и в соответствии с этим проводить коррекцию дозы инсулина под контролем уровня гликемии. Система питания с учетом гликемического индекса основана на учете различия скорости всасывания углеводов и их влияния на колебания гликемии. Гликемический индекс условно показывает, насколько повысится гликемия после употребления различных продуктов питания (за 100% принято сахароповышающее действие глюкозы). Расчет гликемического индекса позволяет оптимизировать ИТ с учетом всасывания углеводов и является важным компонентом оптимального контроля СД, дополняющим систему ХЕ (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Гликемические индексы некоторых продуктов питания

Гликемический индекс, %	Перечень продуктов питания
90–100	Мальтоза, картофельное пюре, мед, «воздушный рис», кукурузные хлопья, кока-кола, пепси-кола
70–90	Белый и серый хлеб, хрустящие хлебцы, крекеры, рис, крахмал, пшеничная мука, бисквит, песочное тесто, пиво
50–70	Овсяные хлопья, бананы, кукуруза, вареный картофель, сахар, отрубной хлеб, ржаной хлеб, фруктовые соки без сахара
30–50	Молоко, кефир, йогурт, фрукты, макаронные изделия, бобовые, мороженое
Менее 30	Фруктоза, чечевица, соевые бобы, орехи

При планировании питания при СД следует учитывать употребление заменителей сладкого вкуса, среди которых выделяют сахарозаменители и подсластители, различающиеся по влиянию на гликемию. Сахарозаменители (фруктоза, полиолы – ксилит, сорбит, изомальт, маннит) повышают гликемию и по калорийности практически не отличаются от сахарозы, а подсластители, заменяя сахар по сладости, не вызывают изменений гликемии и массы тела (ацесульфам калия, L-аспартам, цикламат, неогекспирин, сукралоза, таумарин и др.).

Физическая активность является необходимым компонентом в лечении пациентов СД, так как способствует расходу энергии, нормализации и снижению массы тела, нормализации функции внутренних органов, восстанавливая в них кровообращение, уменьшает отрицательное влияние стрессовых состояний, ослабляет повседневное напряжение. При решении вопроса о физической нагрузке необходимо учитывать возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и осложнений СД. Всем пациентам с СД1 показана ходьба – 30–60 мин ежедневно, с постепенным расширением физической активности. Физические упражнения повышают чувствительность к инсулину, увеличивая риск развития гипогликемических реакций в течение 12–40 ч после физических нагрузок, что должно быть, учтено при планировании ИТ и рациона питания.

Облигатным компонентом системы лечебных мероприятий при СД1 является проведение домашнего мониторинга гликемии с использованием портативных глюкометров. При многократном введении инсулина частота тестирования должна быть не менее 3–4 раз в сутки (при необходимости должны проводиться ночные, пре- и постпрандиальные определения).

Неопровержимо доказано, что только длительное поддержание нормальных показателей компенсации диабета ($HbA_{1c} < 6,5\%$) может предупредить развитие осложнений и ограничение трудоспособности. Преимущества использования интенсивной ИТ неоспоримы, однако при выборе метода лечения врач должен учитывать индивидуальные особенности пациента (его мотивацию и уровень обучения, позволяющие управлять СД).

4.5. Сахарный диабет 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – синдром хронической гипергликемии, развивающийся при относительном дефиците инсулина на фоне прогрессирующих ИР и нарушения секреторной функции β -клеток. Это заболевание составляет 80–90% от общего количества пациентов с СД. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост первичной и общей заболеваемости, что сопровождается ростом количества людей, болеющих СД. По данным на 1995 г., в мире имели СД2 150 млн человек, в 2004 г. – 230 млн. Согласно прогнозам

к 2030 г. количество пациентов превысит 370 млн. Максимальный прирост количества пациентов отмечается в Индии, Китае, Пакистане, Индонезии и других странах, что связано с нарастанием массы тела в популяции: риск СД2 у лиц с ожирением в равноценной возрастной группе увеличивается более чем в 2–3 раза, что подтверждено многочисленными исследованиями. Заболеваемость СД2 варьирует в диапазоне от 1 до 10% и находится в прямой зависимости от активности скринирующих программ по диагностике этой патологии.

Факторы, способствующие росту заболеваемости СД2: старение населения за счет увеличения продолжительности жизни; нерациональное питание, способствующее увеличению массы тела; гиподинамия; урбанизация, приводящая к увеличению количества стрессовых ситуаций; широкое употребление различных медикаментозных средств, способных вызвать нарушение углеводного обмена; наследственная предрасположенность и этнические факторы.

Рост заболеваемости СД2 обуславливает увеличение затрат на лечение заболевания, а также необходимость принятия мер, направленных на профилактику и лечение его осложнений, приводящих к инвалидизации и (или) летальному исходу. Риск сердечно-сосудистой патологии (АГ, ИБС, в том числе инфаркта миокарда, ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза различных локализаций, сердечных аритмий, гипертрофии левого желудочка, дислипидемии и т.д.) и обусловленной ею летальности превышает показатели популяции без СД в 2–2,5 раза. Стойкую инвалидизацию вызывают развитие ХБП вследствие диабетической нефропатии, социальная слепота при ретинопатии или катаракте, ампутации как исход нейропатии или облитерирующего поражения артерий конечностей.

Этиология и патогенез. В настоящее время выделяют генетические и средовые факторы, оказывающие влияние на развитие СД2. Известно, что предрасположенность к СД2 в большинстве случаев передается по аутосомно-доминантному типу наследования, при этом конкордантность по СД2 достигает у близнецов 100%. Выделение единого генетического маркера СД2 не представляется возможным, так как наследование этого заболевания сцеплено с множеством генов, отвечающих за различные процессы регуляции гомеостаза (табл. 4.10).

Таблица 4.10. Некоторые генетические маркеры, определяющие риск развития СД2

Генетический маркер	Точка приложения
Полиморфизм генов 11-й хромосомы	Нарушение биосинтеза и реализации действия инсулина, секреция мутантных инсулинов с заменой аминокислот в А- или В-цепи
Полиморфизм генов 19-й хромосомы	Синтез рецепторов к инсулину, что обуславливает развитие ИР периферических тканей
Ген, расположенный на 1-й хромосоме	Синтез белков – транспортеров глюкозы GLUT-1-5 (вносит определенный вклад в развитие ИР)
Ген, расположенный на 22-й хромосоме	Синтез Na ⁺ -глюкозного котранспортера, или симпортера, определяющего активный транспорт глюкозы из просвета кишки или нефрона против градиента ее концентрации
Мутации митохондриального гена	Секреция инсулина
Нарушение гена, кодирующего IRS-1 (субстрат-1 для инсулиновой рецепторной киназы)	Развитие ИР через влияние на рецептор
Нарушение гена, локализованного на хромосоме 4q и кодирующего FABP-2 (2-й белок, связывающий жирные кислоты)	Нарушение метаболизма жирных кислот и развитие дислипидемии
Мутация гена гликогенсинтазы	Нарушение синтеза гликогена
Точечные мутации 2-го экзона гена рецептора глюкагона	Нарушение секреции глюкагона (повышение)
Точечные мутации гена β_3 -адренорецептора	Развитие АГ

Основной фактор внешней среды, приводящий к развитию СД2, – переядание, вызывающее висцеральное ожирение на фоне гиподинамии. Принципиально все более широкое использование легкоусвояемых углеводов и жиров в системе «быстрого питания» и существенное ограничение физической активности, особенно в последние десятилетия. Вклад в развитие ожирения вносят повторяющиеся стрессовые ситуации, сопровождающиеся повышением активности симпатoadреновалярической системы. Общая схема патогенеза СД2 представлена на рис. 4.8.

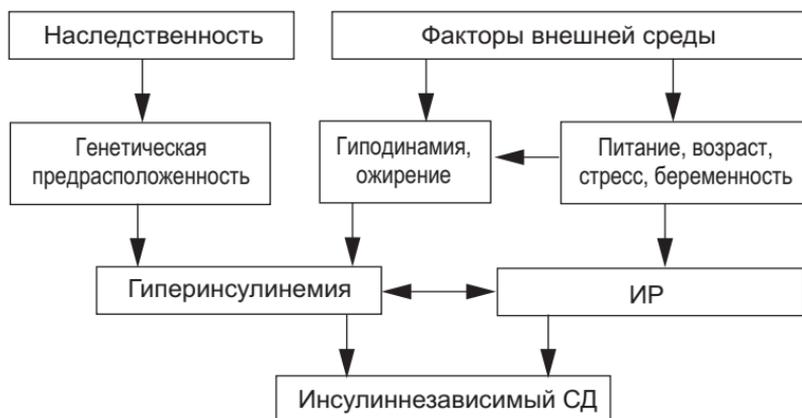


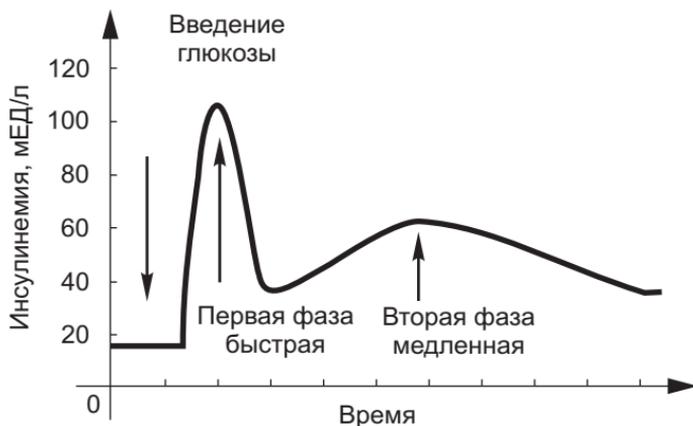
Рис. 4.8. Взаимодействие факторов внешней среды и генетических факторов в патогенезе СД2

Развитие СД2 является следствием взаимодействия трех факторов: ИР периферических тканей, чаще всего при висцеральном ожирении; нарушения секреции инсулина β -клеткой; дефекта секреции инкретинов (гормонов ЖКТ).

Висцеральная жировая ткань является источником продукции различных биологически активных веществ (адипонектин, лептин, висфатин, активатор плазминогена 1, интерлейкин-6, резистин, полипептид Agouti, фактор некроза опухолей α , фактор роста опухолей β , ИФР-1, простагландины, ангиотензин, стероидные гормоны), совокупность которых предопределяет развитие ИР, вазоконстрикцию, дислипидемию, нарушения фибринолиза, активацию неиммунного воспаления и нарушения пищевого поведения. Развитие ИР является следствием уменьшения количества аффинных к инсулину рецепторов в гепатоцитах, миоцитах и адипоцитах при формировании висцерального ожирения, нарушения структуры рецепторов и развития относительного дефицита инсулина при нормо- или гиперинсулинемии на фоне снижения скорости его метаболического клиренса, повышения секреции проинсулина.

Еще один важный фактор патогенеза – нарушение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой: исчезает характерный для нормальной функции β -клеток ранний пик секреции инсулина при исходно более высоком уровне базальной секреции (рис. 4.9). В результате общее количество инсу-

а



б

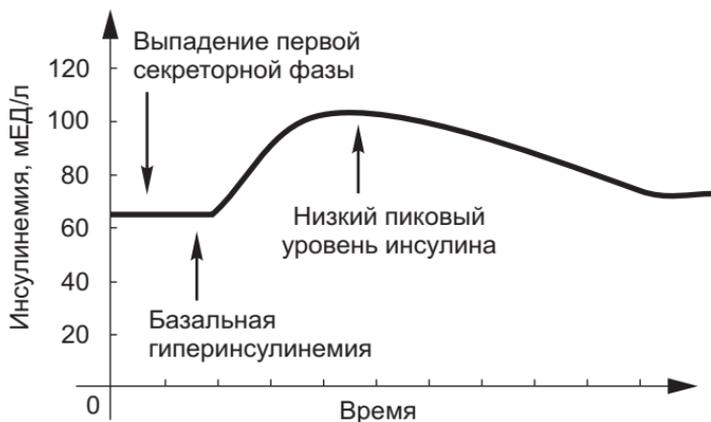


Рис. 4.9. Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой в норме и при СД2:

а – двухфазная секреция инсулина в норме; б – выпадение первой фазы секреции инсулина при СД2

лина не снижается, а даже превышает нормальные значения. При этом недостаточность первой фазы инсулиновой секреции – факт, позволяющий объяснить развитие и сохранение гипергликемии при нормальных показателях глюкозы в крови натощак (т.е. НТГ). Задержка первой фазы секреции инсулина оказывает такое же влияние на метаболизм углеводов, как и абсолютное снижение секреции инсулина: отмечается отсутствие адекватного подавления секреции глюкагона, разви-

вается относительная гиперглюкагонемия, повышается продукция глюкозы печенью (за счет активации гликогенолиза); отсутствие быстрой инсулиновой реакции на гипергликемию приводит к избыточному накоплению глюкозы и гликогена печенью с последующей утренней гипергликемией; повышается скорость липолиза и уровень свободных жирных кислот. Кроме того, имеет значение наличие дополнительного механизма, участвующего в формировании СД2, – феномена глюкозотоксичности, суть которого заключается в снижении функции β -клеток на фоне хронической гипергликемии за счет снижения количества белков – транспортеров глюкозы в плазме (GLUT-2), регулирующих поступление глюкозы в клетки. При гипергликемии снижается количество белков – транспортеров глюкозы на 40–50%, что позволяет оценивать гипергликемию как отдельный патогенетический механизм, ухудшающий секрецию инсулина и усугубляющий прогрессию СД2.

Третий патогенетический фактор при развитии СД2 – дефект секреции инкретинов – гормонов, вырабатываемых в ЖКТ и оказывающих инсулинотропное влияние на метаболизм глюкозы: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. ГПП-1 состоит из 30 аминокислот, синтезируется в основном L-клетками тонкой и толстой кишки и через специфические рецепторы действует на панкреатические β - и α -клетки, ЖКТ, ЦНС, ЩЖ и сердце. Секреция инкретинов – результат пищевой стимуляции проксимального отдела кишечника. Он реализуется стимуляцией выработки инсулина и ингибированием секреции глюкагона. Уровень ГПП-1 при СД2 существенно ниже, чем у здоровых людей, что способствует развитию постпрандиальной гипергликемии и других нарушений, а действие эндогенного ГПП-1 лимитировано высокой активностью фермента дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4), вызывающей расщепление молекулы в течение 3–5 мин. Современное понимание патогенеза СД2 представлено на рис. 4.10.

Сахарный диабет 2-го типа развивается медленно, с постепенным нарастанием степени нарушения функции β -клеток, в большинстве случаев на фоне выраженной ИР, обусловленной избыточной массой тела и висцеральным ожирением и сохраняющейся на протяжении всей последующей жизни пациента (рис. 4.11). Фоновая ИР усугубляет β -клеточную дисфункцию и обуславливает постепенное развитие и нарастание относительного дефицита инсулина. Параллельно раз-

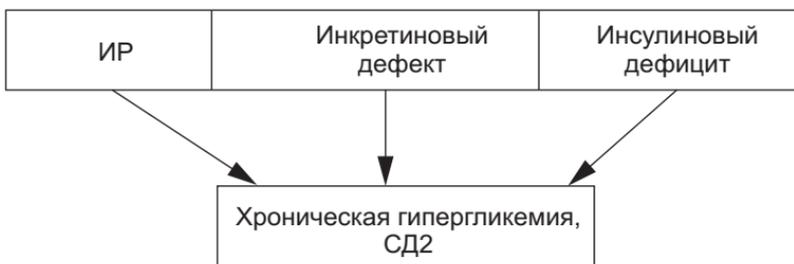


Рис. 4.10. Составляющие патогенеза СД2

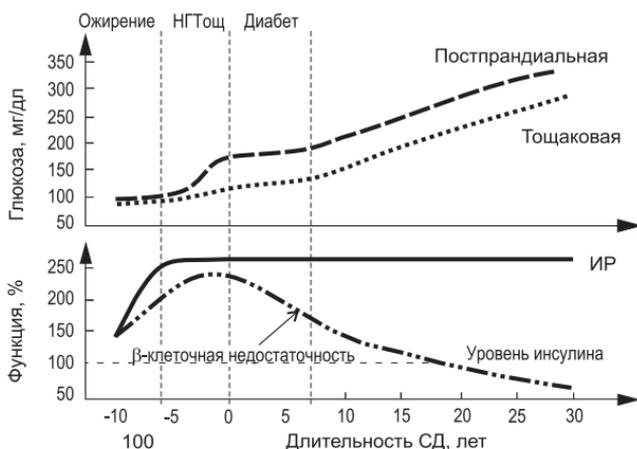


Рис. 4.11. Развитие СД2

вивается НГТощ, НТГ и хроническая гипергликемия. В настоящее время принято объединять нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе в общее понятие предиабета, который при отсутствии интервенционных профилактических мероприятий приводит в 70% к развитию манифестного СД2 в течение трех лет. Развитие патологических состояний (предиабета и манифестного СД2) определяет последовательность и тактику выбора гипогликемизирующих препаратов.

Диагноз. Для выявления предиабета и манифестного СД2 рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови натощак, проведение стандартного ОГТТ (с нагрузкой 75 г) и определение уровня HbA1c. Скрининг СД2 рекомендуется проводить 1 раз в 3 года лицам из групп риска, включающих

всех лиц в возрасте старше 45 лет даже без симптомов и при индексе массы тела ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и наличии одного и более из следующих факторов: неадекватная физическая активность; родственники I степени с СД2; гестационный СД в анамнезе или рождение ребенка с массой тела более 4000 г; СПКЯ; АГ с АД более 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов; дислипидемия с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП) менее 0,9 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) более 2,82 ммоль/л; манифестные сердечно-сосудистые заболевания.

Диагноз предиабета может быть верифицирован при выявлении HbA1c 5,7–6,4%. При уровне HbA1c более 6,4% устанавливается диагноз СД2. Критерии диагностики предиабета и СД2 по уровням глюкозы крови приведены в табл. 4.2. Поскольку СД2 ассоциирован с развитием ИР, для оценки ее выраженности применяются различные индексы (НОМА, reciprocal НОМА, CARO и др.), не имеющие самостоятельного диагностического значения. Для оценки инсулиновой секреции могут быть использованы оценка уровней С-пептида и инсулина; соотношение С-пептид/инсулин натощак; проинсулиновый индекс (PI), который вычисляется по формуле $PI = P_0/INS_0$, где P_0 – концентрация проинсулина в сыворотке натощак (пмоль/л); INS_0 – концентрация инсулина в сыворотке натощак (пмоль/л).

Клиническая картина. Первая (главная) особенность манифестации СД2 – олигосимптомность (отсутствие в большинстве случаев «больших» симптомов СД). Вследствие олигосимптомности установление диагноза обычно происходит при обследовании по поводу интеркуррентных заболеваний или целенаправленного скрининга. Преимущественные проявления, регистрируемые при СД2, – «малые» симптомы, характеризующие длительное течение СД, а также развитие специфических «поздних» осложнений заболевания (кожный зуд, изменения трофики кожи, сухость кожи и др.).

Вторая особенность манифестации СД2 – выявление осложнений заболевания (ретинопатия, катаракта, нефропатии, нейропатии и др.) при установлении диагноза. Это свидетельствует о том, что диагноз СД2 вследствие его бессимптомности устанавливается значительно позже появления нарушений углеводного гомеостаза и хронической гипергликемии.

Третья особенность – высокая частота сочетания с ожирением, что результируется развитием метаболического синдро-

ма у подавляющего большинства пациентов (более 80%). Критерии верификации метаболического синдрома, установленные Международной федерацией сахарного диабета (2004), включают окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин (европеоидов) и два любых критерия из нижеследующих: триглицериды больше 1,7 ммоль/л; холестерол липопротеидов высокой плотности меньше 0,9 ммоль/л для мужчин и меньше 1,1 ммоль/л для женщин; АД >130/80 мм рт. ст.; гликемия натощак больше 5,6 ммоль/л. Частота развития СД2 в сочетании с метаболическим синдромом определяет высокие риски сердечно-сосудистой патологии и тактику лечения, включающую не только сахароснижающую терапию, но и мероприятия, направленные на коррекцию АД и дислипидемии.

Лечение. Лечение СД2 включает обязательное выполнение рекомендаций по модификации образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки – активные и пассивные, психологическая настроенность), назначение гипогликемизирующих средств и коррекцию ассоциированных состояний (в первую очередь ожирения, АГ, дислипидемии). Рекомендации по коррекции питания включают (рис. 4.12): редукцию суточной калорийности для снижения массы тела при сбалансированном соотношении белков, жиров и углеводов; ограничение употребления легкоусвояемых углеводов, животных жиров, соли и обогащение рациона грубоволокнистой клетчаткой.

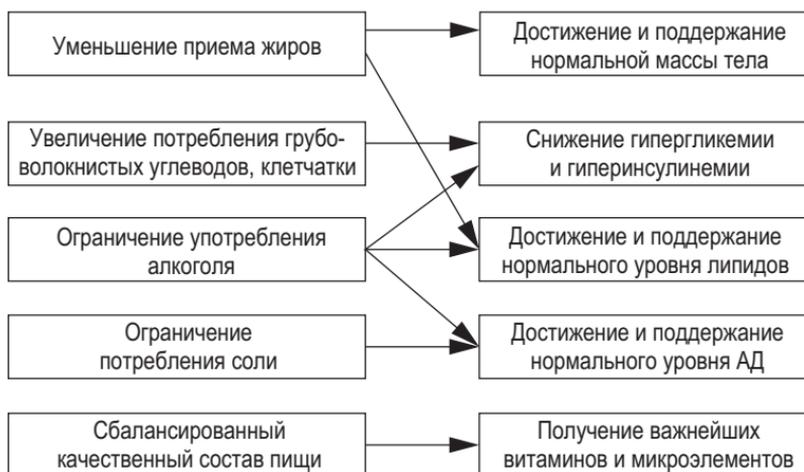


Рис. 4.12. Основные рекомендации по питанию при СД2

Редукционные диеты рекомендуются лицам с избыточной массой тела (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м²) или ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м²). Энергетическая ценность рациона должна соответствовать энергозатратам пациента и способствовать редукции массы тела. При нормальной массе тела энергетическая ценность пищи должна составлять: в состоянии покоя – 20 ккал/кг; при легкой физической нагрузке – 30–40; при физической работе средней тяжести – 40–50; при тяжелом физическом труде – 50–60 ккал/кг. Расчет суточной калорийности рациона производят на 1 кг нормальной («идеальной») массы тела. Для вычисления нормальной массы тела рекомендуется использование ИМТ. Снижение массы тела должно составлять около 300–400 г за неделю. Для большинства пациентов суточная калорийность не должна превышать 1000–1200 ккал/сут для женщин и 1200–1600 ккал/сут для мужчин. Рекомендуемое соотношение пищевых ингредиентов включает 15–20% белков, 45–65% углеводов и до 30% жиров (содержание в рационе насыщенных жиров не должно превышать 7% суточной калорийности). Доказано, что омега-3 жирные кислоты рыбьего жира или оливкового масла – производные эйкозапентаеновой кислоты – оказывают положительное влияние на спектр атерогенных липопротеидов и липидный состав клеточных мембран, поэтому рекомендуется вводить в рацион оливковое масло и морепродукты. Режим питания: регулярное, дробное.

Диеты с низким содержанием углеводов при СД2 не рекомендуются (общее количество углеводов – менее 130 г/сут). Важно использование грубоволокнистой клетчатки в количестве до 40 г/сут, что возможно только при потреблении обогащенных продуктов питания или биологически активных добавок. К растительной клетчатке относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнины, смолы, пектин, гуар, плантекс. Эти вещества обладают рядом полезных свойств: целлюлоза, гемицеллюлоза и лигнины способны набухать за счет связывания воды и, увеличиваясь в объеме, вызывать ощущение наполнения желудка и сытости; волокна абсорбируют свободную глюкозу, холестерин и способствуют снижению их всасывания из кишечника, а также образованию гелей, замедляя скорость отщепления молекул глюкозы от природных полисахаридов; клетчатка замедляет время транзита пищи; нерастворимые волокна составляют основу для формирования кало-

вых масс и тем самым регулируют перистальтику кишечника и стул.

Кроме рекомендаций по питанию пациент должен получить рекомендации по физическим нагрузкам. На фоне адекватных физических нагрузок снижается посталиментарный уровень гликемии за счет безинсулиновой утилизации глюкозы при мышечной работе, активируется стимуляция поглощения глюкозы вследствие активации анаэробного гликолиза и улучшения чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Физические упражнения активируют центральные механизмы влияния на общее состояние пациента. Отмечается снижение эмоционального напряжения, улучшается состояние тонуса сосудов, что способствует восстановлению АД, респираторной функции, функции ЖКТ. Предпочтение отдается аэробным нагрузкам, активность которых определяется общим состоянием пациента (возраст, степень выраженности клинических проявлений заболевания и его осложнений, наличие патологии сердечно-сосудистой и (или) респираторной системы, тренированность). В качестве начальной физической активности рекомендуется, например, ходьба продолжительностью 30–45 мин 3–5 дней в неделю (цель – 150 мин в неделю).

Назначение медикаментозной терапии, направленной на нормализацию гомеостаза глюкозы, инициируют при установлении диагноза СД2 одновременно с рекомендациями по коррекции питания и физическим нагрузкам. Препаратом первого выбора является представитель группы бигуанидов метформин, что обусловлено доказанностью его влияния не только на углеводный обмен, но и на отдаленные исходы СД – сосудистые осложнения, в том числе сердечно-сосудистую летальность. Препаратами выбора при назначении гипогликемизирующей терапии являются также: производные сульфонилмочевины (СМ); тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны; ингибиторы всасывания глюкозы; меглитиниды (регуляторы постпрандиальной гликемии); агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АГПП-1); ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4); инсулины различной длительности действия. Доказано гипогликемизирующее действие агонистов рецепторов дофамина и секвестрантов желчных кислот.

Бигуаниды. Это производные гуанидинового ряда. В клинической практике в настоящее время используются производные диметилбигуанида – метформин, глюкофаж, сиофор, диформин и др. Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина и неэффективен в условиях отсутствия инсулина, поэтому его главные эффекты могут быть отнесены к пострецепторным и экстрапанкреатическим. Основным механизмом действия метформина заключается в повышении скорости утилизации глюкозы гепатоцитами и миоцитами за счет активации анаэробного гликолиза, что может сопровождаться повышенным накоплением в тканях продуктов анаэробного гликолиза – пировиноградной и молочной кислот. Одновременно угнетается глюконеогенез, что сопровождается гликогенизацией печени, замедлением процессов липогенеза и развитием жировой инфильтрации гепатоцитов. В результате отмечается восстановление использования глюкозы жировыми и мышечными клетками за счет активации транспортеров глюкозы (GLUT-2 и GLUT-4) и внутриклеточной глюкокиназы. Угнетение липогенеза проявляется незначительным снижением синтеза атерогенных липидов. Метформин вызывает повышение секреции ГПП-1, что позволяет дополнить прямые влияния метформина косвенными эффектами ГПП-1.

Воздействие метформина реализуется снижением потребности в избыточной секреции инсулина и выраженности исходной гиперинсулинемии. Следует отметить эффект метформина, выгодный при лечении СД2 и ожирения, – снижение аппетита. Этот эффект метформина не сохраняется при длительном его использовании, но позволяет в начале терапии легче добиться снижения массы тела за счет облегчения усилий по соблюдению рекомендаций редуциционной диеты и предотвратить набор массы при длительном лечении. Основные эффекты метформина: снижает периферическую ИР, восстанавливая чувствительность к инсулину; подавляет глюконеогенез в печени; тормозит всасывание глюкозы в тонком кишечнике; улучшает утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани; имеет слабый аноректигенный эффект; потенцирует гиполипидемический эффект; активизирует фибринолитическую активность крови; снижает уровни ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда; уменьшает агрегацию тромбоцитов; замедляет пролиферацию гладкомышечных волокон; нормализует патологическую проницае-

мость капилляров; замедляет формирование конечных продуктов гликирования.

Начальная доза метформина – 500 мг/сут, далее титрацию дозы производят каждые 7–14 дней до достижения терапевтического эффекта (максимальная доза – 3000 мг/сут, среднетерапевтическая – 2000 мг/сут). Вероятность развития лактацидоза при использовании метформина составляет 0,032 на 1000 пациентов в год. Допустимо использование комбинаций метформина с производными СМ, ТЗД, меглитинидами, ингибиторами α -глюкозидазы, инсулином. Согласно результатам крупнейших исследований по оценке гипогликемизирующей терапии перечисленные эффекты метформина при СД2 обеспечивают достоверное снижение риска инфаркта миокарда, количества смертей от всех причин, в том числе от СД, и развития всех осложнений данного заболевания.

Противопоказания к назначению метформина: кетоацидоз и другие коматозные и прекоматозные состояния; беременность, лактация; острые инфекции или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний; хирургические вмешательства (плановые и экстренные); нарушение функции почек, печени; сердечно-сосудистая недостаточность (хроническая или острая), инфаркт миокарда или прогрессирующая стенокардия; гангрены и другие заболевания периферических сосудов с клиническими проявлениями ишемии; заболевания легких с явлениями легочной недостаточности и манифестной гипоксии; анемии (любого происхождения); злоупотребление алкоголем (хронический алкоголизм). Не рекомендуется назначение бигуанидов в сочетании с препаратами, усугубляющими развитие лактацидоза (салицилаты, барбитураты), при использовании рентгеноконтрастных веществ и при выраженной дегидратации.

Индивидуальная непереносимость метформина проявляется в виде диспепсий, неприятных ощущений в эпигастральной области, металлического вкуса во рту, которые часто имеют преходящий характер и при приеме препарата во время или после еды исчезают. Практически исключены гипогликемические состояния (при монотерапии). Длительный прием метформина приводит к снижению абсорбции витамина В₁₂ в кишечнике, поэтому с учетом частоты развития нейропатий рекомендуется использование регулярных курсов витаминотерапии, которые предотвратят воздействие дефицита витамина В₁₂ на функцию нейронов.

Производные СМ. Структура препаратов СМ может быть представлена следующей формулой: R1-SO₂-NH-CO-NH-R₂, где R изменяются и влекут за собой изменения свойств препарата. Эффект снижения гликемии при использовании препаратов СМ объясняется в первую очередь панкреатотропной стимуляцией секреции инсулина β-клетками. Комплексообразование препаратов см с рецепторами мембраны β-клеток приводит к генерации аденозинтрифосфата (АТФ) и закрытию АТФ-чувствительных K⁺-каналов, последующее повышение уровня внутриклеточного калия способствует деполяризации мембраны β-клетки, открытию вольтаж чувствительных Ca⁺⁺-каналов, входу в клетку ионов кальция и повышению его концентрации, что стимулирует высвобождение инсулина в результате экзоцитоза. Доказано наличие внепанкреатических эффектов препаратов СМ: потенцирование действия инсулина на мышечную ткань и печень за счет стимуляции поглощения глюкозы; угнетение глюконеогенеза; снижение активности инсулиназы и скорости деградации инсулина; нарушение соотношения фракции свободного и связанного инсулина в сторону увеличения связанного; способность увеличивать количество инсулиновых рецепторов на клеточных мембранах.

В клинической практике применяются препараты СМ двух генераций, различающихся по степени гипогликемизирующего действия. Показанием для назначения препаратов СМ в виде монотерапии является СД₂ при нормальной массе тела или невозможность использования метформина. В большинстве случаев препараты СМ назначаются в комбинированной терапии на фоне применения метформина. Использование препаратов СМ (особенно I генерации) при ожирении не всегда оптимально, так как они обладают способностью вызывать длительную гиперинсулинемию, что может приводить к увеличению массы тела и усугубляет ИР – основной компонент патогенеза СД₂.

К побочным эффектам препаратов СМ относятся гипогликемические реакции, особенно опасные для пациентов с сердечно-сосудистой патологией в связи с возрастанием риска нарушений ритма сердца, развития инфарктов и инсультов на фоне гипогликемии. Вероятность развития гипогликемических реакций максимальна при использовании глибенкламида и хлорпропамида. Препараты СМ вызывают побочные эффекты в 3–5% случаев. Наиболее часто отмечаются диспепсические расстройства (саливация, тошнота, дискомфорт в животе,

нарушения стула, холестаза), аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, дерматиты и пр.); возможно угнетение функции костного мозга. Противопоказания для назначения препаратов СМ: коматозные и прекоматозные состояния различного генеза; беременность и лактация; интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом, гипертермическими реакциями, развитием трофических поражений кожи; плановые и экстренные хирургические вмешательства; нарушения функции печени, почек и сердечно-сосудистая недостаточность; угнетение кроветворения (вызывают лейкопении и тромбоцитопении).

Характеристики наиболее используемых препаратов СМ представлены в табл. 4.11.

Таблица 4.11. Характеристика наиболее используемых препаратов СМ

Препарат	Начальная доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Особенности
Гликлазид	40,0	80,0–320,0	1–2	Минимальный риск гипогликемизирующих реакций, доказанный кардиопротективный эффект, может использоваться при нарушении функции почек
Гликлазид модифицированного высвобождения	30,0	30,0–120,0	1	
Гликвидон	15,0	30,0–120,0	1–3	На 95% выделяется через кишечник, может использоваться при снижении функции почек
Глибенкламид	2,5–5,0	5,0–15,0	1–2	Максимальный гипогликемизирующий эффект, высокий риск гипогликемических эпизодов
Глибенкламид микронизированный	1,75–3,5	1,75–14,0	13	
Глимепирид	1,0	1,0–6,6	1	Низкий риск гипогликемических эпизодов

В настоящее время наиболее часто используемым препаратом СМ с достоверной доказательной базой, подтверждающей не только гипогликемизирующую активность, но также кар-

диопротективный и нефропротективный эффекты, является гликлазид.

Тиозолидиндионы. Это синтетические лиганды-сенситайзеры, которые повышают чувствительность к инсулину через изменение транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и в меньшей степени липидов, что при сохранении остаточной инсулиновой продукции ведет к повышению транспорта глюкозы и свободных жирных кислот через стенки сосудов в ткань, т.е. повышению чувствительности к инсулину и снижению ИР. Доказано, что ТЗД обеспечивают также: снижение пула висцерального жира при отсутствии значимой прибавки массы тела; замедление снижения функции β -клеток; снижение АД; улучшение показателей липидного профиля; снижение экскреции белка с мочой; оптимизацию функции эндотелия и активности фибринолиза.

Показанием к применению ТЗД в качестве монотерапии является СД2 с признаками ИР при неэффективности диеты, режима физических нагрузок и метформина. ТЗД могут быть использованы для комбинированной терапии в случае отсутствия адекватного гликемического контроля при приеме препаратов СМ. Для улучшения гликемического контроля можно применять тройную комбинацию (ТЗД, метформин и препараты СМ) и комбинацию с назначением инсулина. В настоящее время разрешен к использованию пиоглитазон, который обеспечивает снижение не только уровней гликемии, но и риска сердечно-сосудистой патологии при долгосрочных наблюдениях и не обладает гепатотоксичностью. Пиоглитазон назначают по 15–30 мг/сут на 1–2 приема. Прием пиоглитазона может сопровождаться развитием анемии и отеками, снижением МПК. Противопоказаниями для назначения ТЗД являются прекоматозные и коматозные состояния, повышение активности трансаминаз в 2,5 раза и более, беременность и лактация, наличие выраженной сердечной или легочной недостаточности.

Метилглиниды (глиниды, несультфонилмочевинные секретагоги, прандиальные регуляторы гликемии). Это препараты, стимулирующие инсулиновую секрецию непосредственно после приема пищи и соответственно оптимально регулирующие постпрандиальный уровень гликемии. Они вызывают быстрое высвобождение инсулина после еды (5–10 мин), оказывают глюкозависимый и дозозависимый эффект стимуляции секреции инсулина, экскретируются ЖКТ, обеспечивают компенсацию СД2, особенно в первые годы после манифе-

станции. Могут использоваться в комбинации с метформином, что позволяет потенцировать эффекты двух различных по механизму действия препаратов: β -группный эффект глинидов и периферический эффект бигуанидов.

В настоящее время существуют два препарата группы метилглинидов – репаглинид и натеглинид (табл. 4.12).

Таблица 4.12. Фармакокинетические характеристики глинидов

Показатель	Натеглинид	Репаглинид
Начало действия, мин	Менее 5	Менее 10
Пик действия, мин	40–50	40
Период полувыведения, мин	70–80	60–80
Путь выведения из организма	С мочой	Ускоренное выведение с желчью

Ингибиторы всасывания глюкозы (акарбоза). Это лекарственные средства, оказывающие гипогликемический эффект за счет замедления расщепления полисахаридов и всасывания моносахаридов в кишечнике. Ингибиторы α -глюкозидазы не влияют на содержание сывороточного инсулина или С-пептида. В настоящее время препараты этой группы не рекомендуются для монотерапии СД2 и могут использоваться в комплексной терапии.

Акарбоза – псевдотетрасахарид, ингибитор кишечных ферментов α -глюкозидаз, действует в кишечнике, конкурентно связывая α -глюкозидазы эпителия щеточной каймы кишечных ворсин и замедляя абсорбцию моносахаридов (сахаразы, мальтазы и изомальтазы). Средство акарбозы к α -глюкозидазе приблизительно в 100 раз выше, чем у глюкозы. Результат замедления всасывания моносахаридов – снижение постпрандиальной гипергликемии и сглаживание суточного гликемического профиля. Снижение интенсивности всасывания моносахаридов приводит к активизации процессов брожения. Возможны метеоризм, дискомфорт в животе, нарушения стула. Акарбоза выпускается в таблетках по 50 и 100 мг (максимальная суточная доза – 200 мг). Противопоказания: прекоматозные и коматозные состояния; хронические заболевания кишечника, протекающие с явными нарушениями процесса пищеварения, расстройствами всасывания и пассажа пищи; беременность и лактация; повышение активности печеночных трансаминаз.

Инкретин-модифицирующие препараты. К ним относятся синтетические агонисты рецепторов ГПП-1 (АГПП-1) и ингибиторы ДПП-4. Суммарные эффекты resultируются в снижение гликемии и массы тела, что имеет особо важное значение при СД2, в большинстве случаев являющегося следствием развития висцерального ожирения и ИР. Указанные эффекты позволяют «удовлетворить» потребность в инсулине на 40–50%. Основные эффекты ГПП-1, регулирующие гомеостаз глюкозы, представлены на рис. 4.13. Кроме того, доказано наличие кардиопротективных эффектов: прямых (за счет экспрессии рецепторов ГПП-1 в кардиомиоцитах, эндокарде, эндотелии микрососудов, мышцах коронарных сосудов), включающих улучшение функции миокарда после инфаркта миокарда, увеличение выделения воды и натрия, снижение АД, улучшение функции миокарда при кардиальной недостаточности; опосредованных, обусловленных снижением массы тела и выраженности факторов риска (снижение массы тела, оптимизация контроля АД, снижение уровня постпрандиальной гликемии, улучшение липидного профиля, снижение риска гипогликемий).

В настоящее время созданы препараты для парентерального введения – АГПП-1 (экзенатид, лираглутид), которые обе-

Секретируется в ответ на еду в кишечнике

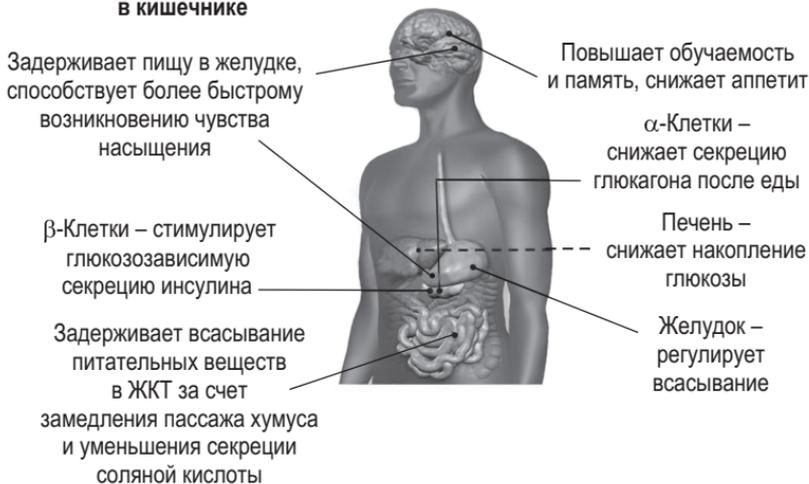


Рис. 4.13. Эффекты ГПП-1, регулирующие гомеостаз глюкозы у человека

спечивают супрафизиологические концентрации ГЛП-1 и позволяют регулировать процесс переваривания пищи путем замедления опорожнения желудка, более постепенного поступления пищи в кишечник и лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови, а также приводят к усилению ощущения сытости и снижению аппетита. АГПП-1 вводятся внутримышечно: экзенатид по 5–10 мкг 2 раза в сутки, а лираглутид – 0,6–1,8 мг/сут. Ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин и др.) обеспечивают физиологические эффекты нативного ГЛП-1 и принимаются орально, однократно, ситаглиптин по 100 мг/сут, саксаглиптин – 5 мг/сут, вилдаглиптин – 50–100 мг/сут, линаглиптин – по 5 мг/сут.

Инсулинотерапия. Несмотря на известный факт отсутствия абсолютного дефицита инсулина и преобладания ИР в начале заболевания, неопровержимо доказано прогрессивное снижение инсулиновой секреции с течением заболевания и развитие абсолютного дефицита инсулина через 5–10 лет от момента установления диагноза. Широкий спектр лекарственных препаратов, применяемых при терапии СД2, не компенсирует значимый дефицит инсулина, поэтому инсулинотерапия (ИТ) остается реальной и в большинстве случаев неизбежной альтернативной лечения СД2.

Рекомендации по ИТ включают принципиально важные положения. Начинать ИТ следует при недостижении целевых уровней гликемии на фоне лечения оральными средствами ($HbA_{1c} > 7,5\%$) после получения результата повторного анализа (повторение рекомендуется каждые 3–6 месяцев); каждый пациент с СД2 должен быть информирован о возможности ИТ на определенном этапе заболевания при верификации диагноза. При начале ИТ необходимо провести обучение (изменение принципов питания, особенности самоконтроля при ИТ, проявления гипогликемических реакций и их профилактика, методика ИТ и т.д.). Следует помнить, что, несмотря на низкие дозы инсулина при начале терапии, фактическая потребность может увеличиваться до 60 МЕ/сут и более (до 1 МЕ/кг/сут). Возможна комбинированная терапия с таблетированными сахароснижающими препаратами.

Принципы использования инсулина включают возможность проведения постоянной ИТ (при неадекватной компенсации на таблетированных сахароснижающих препаратах) и транзиторное назначение инсулина при интеркуррентных заболеваниях и состояниях (необходимость оперативных вме-

шательств, острые воспалительные заболевания, беременность и др.). Постоянная ИТ планируется при отсутствии компенсации течения заболевания на таблетированной сахароснижающей терапии, при развитии вторичной резистентности к данным препаратам или наличии противопоказаний к их использованию. Для постоянной ИТ применяется схема с обеспечением базальной инсулинемии: 1 раз в день инсулин НПХ, пролонгированные беспииковые аналоги инсулина (гларгин, детемир) или 3 раза в день бифазные инсулины (комбинация 70% инсулина НПХ и 30% инсулина короткого действия и комбинация 30% ультракоротких и 70% пролонгированных аналогов инсулина), а также классическая базис-болюсная терапия с многократным введением инсулина. Схему ИТ выбирают в зависимости от степени декомпенсации СД₂, возраста и характера профессиональной деятельности. При HbA_{1c} < 8% и раннем старте ИТ следует начинать с использования инсулина НПХ или пролонгированного беспиикового аналога, введение которых рекомендуется в вечернее время (перед сном), в сочетании с продолжающейся оральной терапией метформином и (или) другими сахароснижающими лекарственными препаратами (начальная доза вводимого инсулина подбирается индивидуально исходя из расчета 0,1–0,2 МЕ/кг путем титрования под контролем уровня гликемии натощак и составляет ориентировочно 12–16 МЕ). Рекомендации по титрации дозы: по 2 МЕ/сут каждые 3–7 дней до достижения целевых уровней (гликемия натощак менее 6,0 ммоль/л и HbA_{1c} < 6,5%).

Комплексная терапия. В патогенезе СД₂, как указывалось выше, участвуют различные факторы, сопровождающие развитие ИР. Среди них следует отметить АГ и дислипидемию, которые увеличивают сердечно-сосудистую летальность. При определении тактики лечения СД₂ первоочередной задачей является обеспечение нормогликемии, так как плохой гликемический контроль усугубляет риск развития осложнений.

Особенности АГ при СД: сочетание с поражением органов-мишеней, осложняющим течение патологического процесса (микроальбуминурия, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, гипертрофия левого желудочка, нарушение функции сердца, сниженная эластичность и увеличенная жесткость сосудов вследствие проградентного развития атеросклероза); сочетание с другими факторами риска развития

и прогрессии сердечно-сосудистой патологии – ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, эндотелиальной дисфункцией и др.; гиперинсулинемия и ИР, способствующие активизации симпатического тонуса; частое нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного его снижения в ночные часы; чаще регистрируемая склонность к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной нейропатии и затрудняет выбор терапии; частота регистрации изолированной систолической АГ превышает значения общей популяции; высокая частота выявления натрий-объемзависимого характера АГ.

Выявленные в многочисленных исследованиях риски сочетания АГ и СД позволили определить наличие АГ при СД в группу очень высокой степени риска (риск 4) независимо от степени АГ. Целевые значения АД при СД составляют 140/80 мм рт. ст., а при наличии нарушений функции почек или даже микроальбуминурии – менее 130/80 мм рт. ст. Стратегические направления гипотензивной терапии, рекомендуемые при СД и АГ, включают: постоянную терапию, отказ от курсового лечения, ухудшающего течение АГ; предпочтение препаратам 24-часовой продолжительности действия, что позволяет контролировать АД в ранние утренние часы, плавно и мягко снижать уровень АД; необходимость учитывать влияние гипотензивной терапии на углеводный обмен и качество жизни.

При выявлении АГ на первом этапе рекомендуется в течение трех месяцев модификация стиля жизни, направленная на снижение массы тела и ограничение употребления поваренной соли в рационе питания (до 3 г/сут). При недостижении целевых уровней АД инициируется медикаментозная терапия. При сочетании СД и АГ могут применяться антигипотензивные препараты различных классов:

- оптимальные препараты выбора – ИАПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II, предпочтение которым отдается в связи с доказанностью снижения риска прогрессии нефропатии и сердечно-сосудистой летальности и позитивного влияния на ИР;
- при отсутствии альбуминурии – любой гипотензивный препарат, исключая α -блокаторы;
- старт с β -блокаторов рекомендуется при ИБС (стенокардии);

- комбинация β -блокаторов и ИАПФ предпочтительна после инфаркта миокарда;
- комбинация ИАПФ и диуретика предпочтительна при сердечной недостаточности;
- комбинация β -блокаторов и тиазидного диуретика требует дополнительного внимания в связи с возможностью ухудшения метаболического контроля СД.

Доказана сравнимая гипотензивная эффективность препаратов различных классов и препаратов одного класса, поэтому кроме особенностей клинических проявлений патологии при выборе конкретного гипотензивного препарата следует учитывать его стоимость, переносимость, удобство дозирования. С учетом высокого риска осложнений при СД, наличия АГ, многофакторности патогенеза АГ и результатов многочисленных исследований все шире используются комбинированная гипотензивная терапия и фиксированные комбинации гипотензивных препаратов.

Характерные проявления дислипидемии, усугубляющей риск сердечно-сосудистой смертности при СД₂, – снижение уровня ХЛПВП и апоАI, постпрандиальное повышение уровня триглицеридов, апоВ, малых плотных частиц ХЛПНП, увеличение и повышение абсолютной концентрации ХЛПНП.

Рекомендуемые целевые уровни липидов представлены в табл. 4.13.

Таблица 4.13. Рекомендации ADA по целевым уровням показателей липидного обмена при СД (2011)

Показатель	Рекомендуемые значения
ХЛПНП	Меньше 2,6 ммоль/л или снижение на 30–40% (оптимальная цель для пациентов высокого риска – уровень менее 1,8 ммоль/л)
ХЛПВП	Больше 1,8 ммоль/л (для женщин на 1,2 ммоль/л выше)
ХЛПВП	Больше 1,0 ммоль/л (40 мг/мл) у мужчин и больше 1,3 ммоль/л (50 мг/мл) у женщин
ТГ	Меньше 1,7 ммоль/л

Основные гиполипидемические препараты, снижающие уровень атерогенных липидов и доказавшие свое антиатеросклеротическое действие: статины – ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим А-редуктазы; фибраты – производные фиброевой кислоты; секвестранты желчных кислот; пробу-

кол; никотиновая кислота и ее производные. При необходимости устранения дислипидемии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний препаратами первого выбора служат *статины* – наиболее активные гипоchoлестеринемические средства, которые действуют на уровне блокады синтеза раннего предшественника холестерина – мевалоновой кислоты из ацетата в печени. Их широкое применение оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипоchoлестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов, лучше переносятся пациентами, практически не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Главные эффекты статинов включают снижение уровней ХЛПНП, общего холестерина (ОХ) и ТГ, повышение уровня ХЛПВП, улучшение эндотелиальной функции, снижение оксидативного стресса, процессов сосудистого воспаления, плотности атеросклеротических бляшек, антитромботический эффект. Статины при СД2 приносят пользу независимо от пола, возраста пациента и исходного уровня холестерина, снижают риск первой сердечно-сосудистой атаки и могут быть рекомендованы для включения в комплексную терапию СД2 у лиц без манифестной ИБС и выраженной дислипидемии. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний статины назначают для обеспечения уровня ХЛПНП < 1,8–2,0 ммоль/л. У взрослых пациентов с СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний статины назначают при ОХ > 3,5 ммоль/л до снижения его уровня на 30–40%. В случае наличия СД1 и риска сердечно-сосудистой патологии (неадекватная компенсация диабета, наличие осложнений, АГ, метаболический синдром) или при возрасте старше 40 лет статины назначают всем пациентам.

Препаратами выбора при изолированной гипертриглицеридемии служат *фибраты* – агонисты рецепторов пролифератора пероксисом- α . При использовании в качестве первичной профилактики атеросклероза у пациентов с СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе они снижают уровень ТГ, повышают уровень ХЛПВП, активность липопротеинлипазы и усиливают действие таблетированных сахароснижающих средств. Из группы фибратов наибольшую доказательную базу по эффективности имеют препараты 2-й и 3-й генерации – гемфиброзил и фенофибрат. Определено, что при наличии гипертриглицеридемии более 2 ммоль/л, характерной для

СД, фибраты должны дополнять лечение статинами, что снижает риск летальности при сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что долгосрочное использование фенофибрата сопровождается снижением риска развития и прогрессии микрососудистых осложнений СД2 (ретинопатии, нефропатии, нейропатии и нетравматических ампутаций) независимо от степени компенсации углеводного обмена, выраженности дислипидемии и АГ. Все это определяет целесообразность назначения фибратов для профилактики микроангиопатий не только при наличии гипертриглицеридемии.

Никотиновая кислота (ниацин) оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не рекомендуется пациентам с СД2 и другими нарушениями углеводного обмена в связи с тем, что данный препарат может ухудшать контроль гликемии и усугублять ИР. Тем не менее в некоторых случаях (при неэффективности других комбинаций) допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле уровня глюкозы в крови.

Целевые значения компенсации СД2, обеспечивающие снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистой летальности, следующие: АД < 130/80 мм рт. ст.; HbA1c < 7%; ХЛПНП < 2,6 ммоль/л (оптимальная цель – менее 1,8 ммоль/л); ТГ < 1,7 ммоль/л; ХЛПВП > 1,8 ммоль/л для мужчин (для женщин – выше на 1,2 ммоль/л). Достичь указанных целевых значений весьма сложно в обычной клинической практике. Это требует усилий не только врачей, но и пациентов. Больные с СД2 должны быть готовы следовать назначениям, посещать врача согласно предписанным рекомендациям, постоянно принимать назначенную медикаментозную терапию, контролировать уровень гликемии и АД в амбулаторных условиях, чему, несомненно, должны способствовать Школы для пациентов с СД и АГ и перекрестное обучение одним и тем же принципам и навыкам.

4.6. Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это нарушение углеводного обмена различной степени выраженности, впервые выявленное во время беременности.

Частота встречаемости ГСД варьирует в пределах 1 до 14% от общего числа беременностей в зависимости от изучаемой популяции и используемых диагностических тестов.

Патогенез. Гестационный СД является гетерогенным синдромом. Он развивается вследствие комбинации ИР (как эволюционного приобретения) и высококалорийного питания, которое способствует повышению постпрандиальной потребности в инсулине и приводит к формированию патологической ИР во второй половине гестации. В результате β -клетки поджелудочной железы оказываются неспособными поддерживать повышенную продукцию инсулина для подавления патологической ИР, что приводит к развитию ГСД.

Клиническая картина. Данное заболевание является мультифакториальным. Его клиническая картина зависит от степени нарушения углеводного обмена. Чаще всего ГСД не имеет специфических проявлений, поэтому все беременные женщины нуждаются в проведении лабораторной диагностики с обязательным учетом факторов риска его развития (табл. 4.14).

Таблица 4.14. Прегестационные и гестационные факторы риска развития ГСД

Параметр	Показатель
1	2
Возраст	Старше 30 лет
ИМТ	Более 25 кг/м ² в молодом возрасте
СД	У родственников I степени родства
ГСД	В анамнезе
Глюкозурия	Во время предыдущей или настоящей беременности
Макросомия плода	Во время настоящей беременности или в анамнезе
Рождение детей	С массой тела более 4000 г или менее 2500 г
Мертворождение	В анамнезе
Многоводие	Во время настоящей беременности или в анамнезе
Рождение детей	С врожденными пороками развития в анамнезе
Ранняя неонатальная смерть	В анамнезе

1	2
Родовой травматизм с сопутствующими неврологическими расстройствами	В неонатальный период в анамнезе
Патологическая прибавка массы тела	По триместрам или за время беременности
Невынашивание беременности	В анамнезе два и более самопроизвольных аборта в I или II триместре беременности
Ранний или поздний гестоз	В анамнезе
Искусственные аборты	В анамнезе
Принадлежность к этнической группе высокого риска	Испанки, азиатки, афроамериканки, индианки

Диагноз. Во время беременности гипергликемией считается повышение ее уровня при двухкратном определении более 5,3 ммоль/л (капиллярная кровь). В настоящее время диагностика ГСД основывается на результатах ОГТТ, который проводят для оценки потенциальных возможностей β -клеток. Показаниями для проведения ОГТТ во время беременности являются: уровень глюкозы в крови утром натощак более 4,4, но менее 5,3 ммоль/л (капиллярная кровь) или более 5,3, но менее 6,1 ммоль/л (венозная кровь); глюкозурия в настоящее время или в анамнезе; клинические симптомы (косвенные признаки) СД; ГСД в анамнезе. Используется классический 2-часовой ОГТТ с 75 г глюкозы, однако уровень гликемии определяется трижды: натощак, через 1 и 2 ч. Если положительны два показателя из трех (5,3–10,0–8,6 ммоль/л соответственно), то устанавливается диагноз ГСД, один положительный результат означает, что имеется фактор риска развития макросомии у плода (рис. 4.14). При гликемии выше 7,0 ммоль/л в плазме венозной крови или выше 6,1 ммоль/л в капиллярной крови ОГТТ во время беременности не проводится, так как диагноз очевиден.

Лечение. Лечебная тактика при ГСД базируется на степени тяжести нарушений углеводного обмена. Она включает рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, ИТ (при необходимости), мониторинг уровня гликемии. Учитывая то, что основным принципом терапии ГСД является нормализация уровня гликемии после еды, беременным реко-

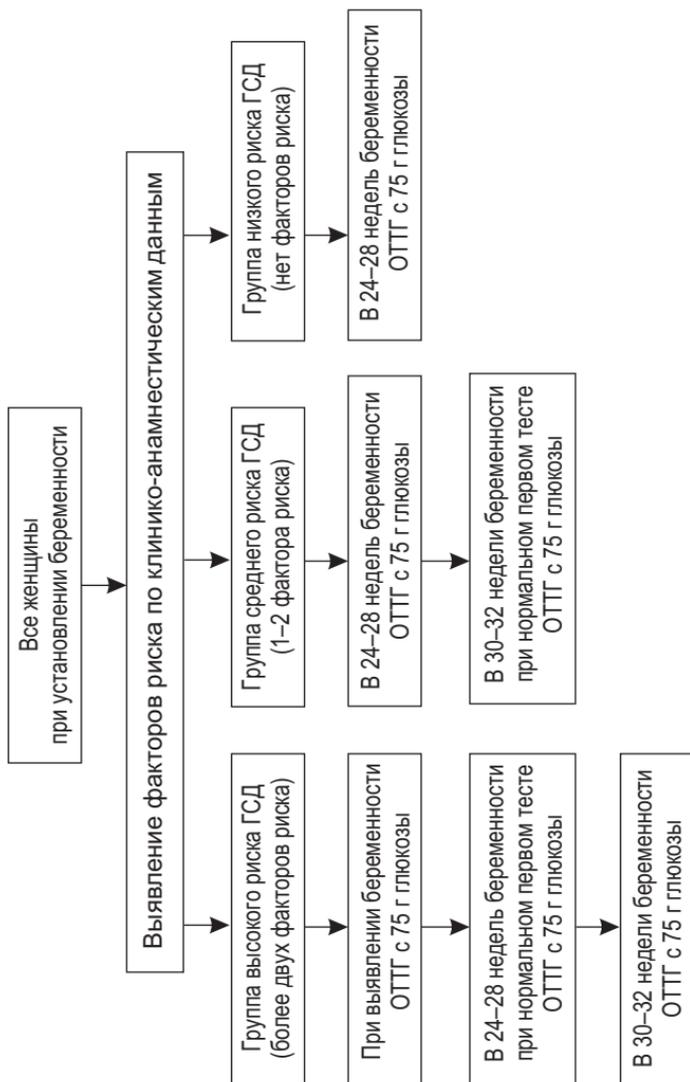


Рис. 4.14. Схема проведения ОГТТ с 75 г глюкозы при нормальном уровне базальной гликемии во время беременности

мендуется адекватная диета. Калорийность и состав пищи рассчитываются так, чтобы не отмечалась потеря или избыточная прибавка массы тела. Чрезмерным считается увеличение массы тела более чем на 1 кг в месяц в I триместре беременности и более 2 кг в месяц во II и III триместрах. Беременной с ГСД рекомендуется употреблять 30–35 кал/кг/сут с учетом ИМТ. При избыточной массе тела во II и III триместрах суточный рацион снижается до 25 кал/кг (менее 2000 кал/сут, но не ниже 1800 кал/сут). Резкое ограничение употребления калорий во время беременности недопустимо, поскольку это отрицательно сказывается на внутриутробном развитии плода. Важный аспект лечения – адекватная физическая активность, всегда рекомендуемая в качестве дополнения к диетотерапии.

При уровне базальной гликемии выше 5,3 ммоль/л и через 2 ч после еды выше 7,6 ммоль/л в цельной капиллярной крови на фоне рационального питания и адекватной физической нагрузки показана ИТ. В табл. 4.15 приведены принципы лечения ГСД в зависимости от уровня гликемии.

Таблица 4.15. Принципы лечения ГСД

Класс ГСД	Лабораторные показатели гликемии, ммоль/л	Лечение
1	2	3
A ₀	Тошачковая > 3,3 – ≤ 5,3; нарушение ОТГГ с 75 г глюкозы (1 показатель)	Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ); адекватная физическая нагрузка
A ₁	Тошачковая ≤ 5,5; через 2 ч после еды ≤ 7,6; нарушение ЩТТГ с 75 г глюкозы (2 или 3 показателя)	То же
A ₂	Тошачковая > 5,6 – ≤ 6,1; через 2 ч после еды > 7,6 – ≤ 8,0; нарушение ПТТГ с 75 г глюкозы (2 или 3 показателя)	Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ); адекватная физическая нагрузка; ИТ (инсулины короткого действия от 1 до 3 инъекций в сутки)
B ₁	Тошачковая ≥ 6,1; через 2 ч после еды ≥ 8,0	Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ); адекватная физическая нагрузка; ИТ – интенсивный (базис-болюсный) режим (3 инъекции инсулина короткого действия, 1 инъекция инсулина средней продолжительности действия)

1	2	3
В ₂	Тошачковая $\geq 7,0$; через 2 ч после еды $\geq 10,0$	Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ); адекватная физическая нагрузка; ИТ – интенсивный (базис-болюсный) режим (3–6 инъекций инсулина короткого действия, 2–3 инъекции инсулина средней продолжительности действия)

Доза применяемого инсулина зависит от степени выраженности углеводного обмена. Коррекция уровня гликемии в течение суток может осуществляться введением инсулина короткого действия либо комбинацией инсулинов короткого и средней продолжительности действия по базис-болюсной методике с увеличением кратности самоконтроля гликемии.

Критерии компенсации углеводного обмена на фоне лечения: гликемия натощак – 3,5–5,5 ммоль/л, гликемия через 2 ч после еды – 5,0–7,8 ммоль/л, HbA_{1c} < 6,5%.

Осложнения. Нарушение углеводного обмена во время беременности может привести к развитию ряда серьезных осложнений в материнском организме: невынашиванию беременности, развитию позднего гестоза беременности (преэклампсическая токсемия, эклампсия, отеки, гипертензия, протеинурия), многоводию (гидроамнион), риску во время родов в связи с крупным плодом, увеличению частоты родоразрешения с помощью кесарева сечения, учащению операционных и послеоперационных осложнений, АГ, инфекциям мочеполовой системы, склонности к кетоацидозу, повышению риска возникновения послеродового гипопитуитаризма.

Нарушение углеводного обмена в материнском организме приводит к развитию определенных осложнений со стороны плода и новорожденного, включающих антенатальную гибель плода, макросомию, гипогликемию, рождение «маленького к сроку гестации» ребенка, родовую травму (за счет макросомии), врожденные пороки развития, гипербилирубинемия, гипокальциемию, гипوماгниемию, полицитемию, кардиомиопатию, синдром дыхательных расстройств (респираторный дистресс-синдром) новорожденного, ожирение, НТГ или СД в дальнейшей жизни. Даже с введением скрининга и интенсивного лечения ГСД частота осложнений у новорожденных, рожденных от матерей с указанными нарушениями углевод-

ного обмена, варьирует от 12 до 28%. При ГСД внутриутробные пороки развития редко встречаются, так как он обычно возникает во II–III триместрах беременности после закладки органов плода.

После родов (на 6–8-й неделе) уровень гликемии обычно нормализуется, но остаются изменения в высвобождении инсулина в ответ на определенные стимулы и нарушение процессов липолиза. Всем женщинам с ГСД через 6 недель после родоразрешения необходимо выполнить ОГТТ для уточнения состояния углеводного метаболизма и реклассификации диагноза СД. Если состояние измененной толерантности к углеводам сохраняется и после родов, женщине выставляется новый диагноз (НГТощ, НТГ или СД). В течение последующей жизни все женщины, перенесшие ГСД, относятся к группе высокого риска по развитию СД и подлежат соответствующему активному наблюдению терапевта или эндокринолога. В течение ближайших 15 лет у данных пациенток в 50% случаев развивается СД (СД2 – у 30–50% женщин, СД1 – у 5–10%).

4.7. Другие специфические типы диабета

В табл. 4.16 представлены другие специфические типы сахарного диабета, входящие в этиологическую классификацию СД (ВОЗ, 1999).

Таблица 4.16. Другие специфические типы СД

Специфические типы диабета	Компоненты/провоцирующие факторы
1	2
Генетические дефекты β -клеточной функции	MODY, митохондриальная мутация ДНК и др.
Генетические дефекты в действии инсулина	Резистентность к инсулину типа А, лепрахаунизм, синдром Рабсона – Менденхолла, липоатрофический диабет и др.
Болезни экзокринной части поджелудочной железы	Панкреатит, травма (панкреатэктомия), неоплазии, кистозный фиброз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия

1	2
Эндокринопатии	Гиперкортицизм, гиперсоматотропизм, альдостеронизм, тиреотоксикоз, соматостатинома, глюкагонома и др.
СД, индуцированный лекарствами или химикатами	ГКС, тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, α -интерферон, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота, статины, diazoxid, пентамин и др.
СД, индуцированный инфекциями	Врожденная краснуха, цитомегаловирус и др.
Необычные формы инсулин-опосредованного диабета	Синдром обездвиженности, антитела к рецепторам инсулина и др.
Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД	Синдромы Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера, Вольфрама, Лоренса – Муна – Бидля, Прадера – Вилли, атаксия Фридрейха, хорея Гентинтона, миотоническая дистрофия, порфирия и др.

В подгруппу «Генетические дефекты β -клеточной функции» включен MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) – диабет взрослого типа у молодых, который в зависимости от генетических нарушений и причин нарушений гликемии подразделяется на пять известных подтипов MODY (табл. 4.17). При данной патологии ожирение наблюдается редко, манифестирует чаще между 10–25 годами.

Наряду с MODY в подгруппу «Генетические дефекты β -клеточной функции» включен и митохондриальный диабет, который обусловлен митохондриальной мутацией ДНК (сочетающийся с сенсорно-неврональной потерей слуха), встречается преимущественно в японской популяции. Известно более 100 точечных мутаций и несколько сот структурных перестроек мтДНК, связанных с различными синдромами: MIDD (матерински наследуемые диабет и глухота), MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсулиноподобные эпизоды), MERRF (миоклональная эпилепсия с «разорванными красными мышечными волокнами»), LHON (наследственная атрофия зрительных нервов Лебера).

К подгруппе «Генетические дефекты в действии инсулина» (опосредованные нарушением функции рецепторов) относят

Таблица 4.17. Подтипы диабета взрослого типа у молодых

Подтипы	MODY-1	MODY-2	MODY-3	MODY-4	MODY-5
Локус	20q	7q	12q	13q	17q
Генный продукт	HNF-4 α *	Глюкокиназа	HNF-1 α *	IPF1**	HNF-4 β *
Частота встречаемости среди других подтипов	Низкая	10–65%	20–75%	Низкая	1–2,5%
Возраст постановки диагноза	Обычно после пубертата	Обычно до завершения пубертата при мутации одной аллели и в первые 6 мес. при мутации двух аллелей	Обычно после пубертата	После пубертата при мутации одной аллели или в период новорожденности при мутации двух аллелей	В любом возрасте
Первичный дефект	Поджелудочная железа (другие органы – ?)	Поджелудочная железа/печень	Поджелудочная железа/почки/другие органы	Поджелудочная железа/другие органы	Поджелудочная железа/почки/другие органы
Ведущий механизм нарушения углеводного обмена	Сниженный секреторный ответ инсулина на глюкозу	Сниженная чувствительность β -клеток к глюкозе	Сниженная реакция секреции инсулина на глюкозу и лейцин	Сниженный ответ экспрессии гена на физиологическую стимуляцию	Данных нет
Течение СД	Тяжелое	Мягкое	Тяжелое	Варьирует	Варьирует
Частота осложнений	Значительная	Низкая	Значительная	Не изучена	Не изучена

* HNF – ядерный фактор гепатоцитов.

** IPF1 – фактор 1 регуляции промотора гена инсулина.

редкие семейные случаи СД2, при котором отмечаются мутации инсулинового рецептора. Среди дефектов действия инсулина выделяют: резистентность к инсулину типа А (у лиц женского пола, в возрасте 10–20 лет, в препубертатном возрасте – *acantosis nigricans*, в период полового созревания – гирсутизм, акне, ановуляторный менструальный цикл, олигоменорея вплоть до аменореи; наследование аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное), лепречаунизм (от 0 до 1 года, эльфовидное лицо – шаровидные глаза, большие уши, микрогнатия; задержка роста, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гирсутизм, у мальчиков – гиперплазия полового члена, у девочек – гиперплазия клитора, кистозное увеличение яичников; наследование аутосомно-рецессивное), синдром Рабсона – Менделхолла (в детском возрасте ускоренный рост, признаки ложного преждевременного полового созревания, густые медленно растущие волосы на голове, утолщенные ногти, *acantosis nigricans*), липоатрофический диабет (различают генерализованную липодистрофию и синдром частичной липодистрофии; наиболее часто встречается генерализованная липодистрофия, с рождения отсутствует подкожно-жировая клетчатка и висцеральная жировая ткань; диагностируется гепатомегалия, дислипидемия, задержка физического и иногда интеллектуального развития; наследование аутосомно-рецессивное).

Болезни экзокринной части поджелудочной железы вызывают хроническую гипергликемию вследствие вовлечения в патологический процесс экзокринной и эндокринной ее частей. Эндокринопатии, способные приводить к развитию симптоматических нарушений гликемии, вследствие вовлечения в патологический процесс различных механизмов, включают: непосредственное ингибирование секреции инсулина – соматостатинома; снижение секреции инсулина, обусловленной гипокалиемией, – гиперальдостеронизм; ИР и снижение секреции инсулина – гиперсоматотропизм, гиперкортицизм, глюкагонома, тиреотоксикоз и пр.

Сахарный диабет, индуцированный лекарствами или химикатами, развивается у лиц, предрасположенных к развитию заболевания. Механизмы развития гипергликемии различны. Никотиновая кислота и ГКС нарушают действие инсулина; α -интерферон вызывает образование антител к островковым клеткам; тиреоидные гормоны, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, диазоксид снижают секрецию инсулина. Хи-

мические вещества, например вакор (крысиный яд) и внутривенный пентамидин, оказывают токсическое действие на β -клетки.

Подгруппа «СД, индуцированный инфекциями» включает формы СД, вызванные вирусными инфекциями (врожденная краснуха, цитомегаловирус, эпидемический паротит и др.), участвующими в воспалительных процессах островков поджелудочной железы с последующей деструкцией β -клеток и абсолютной инсулиновой недостаточностью. Необычные формы инсулин-опосредованного диабета включают синдром обездвиженности (*stiff-man-syndrom*) – аутоиммунное поражение ЦНС (ригидность аксиальных мышц с болезненным спазмом), антитела к рецепторам инсулина (связываются с инсулиновым рецептором и блокируют связь инсулина с рецептором, имеют *acantosis nigricans*) и могут выявляться у пациентов с системной красной волчанкой и при других аутоиммунных заболеваниях.

К другим генетическим синдромам, ассоциированным с СД, относятся хромосомные аномалии синдромов: Дауна (задержка роста, характерное лицо, интеллектуальное и моторное недоразвитие, пороки развития), Лоренса – Муна – Бидля (низкорослость, ожирение, пигментный ретинит, умственное недоразвитие, полидактилия), Прадера – Вилли (низкорослость, ожирение, лицо с узким лбом, крипторхизм у мальчиков, низкий интеллект и пр.), порфирия (наследственные или приобретенные аномалии биосинтеза гема, перемежающиеся приступы дисфункции нервной системы и (или) чувствительность кожи к солнечным лучам, приступы болей в животе, нейропсихический синдром) и др. Наиболее часто встречается синдром Вольфрама (*DIMOAD-синдром*). Это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором наблюдается дефицит инсулина. Оно требует заместительной инсулинотерапии. Наряду с СД у данных пациентов отмечается НД, гипогонадизм, атрофия зрительного нерва, нейрогенная глухота. Вторым по распространенности является атаксия Фридрейха; наследование аутосомно-рецессивное, основное проявление – спиноцеребеллярная атаксия, присущи экстраневральные симптомы (деформация стопы – высокий вогнутый свод с переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием в концевых фалангах), отмечается кифосколиоз позвоночника, прогрессирующая кардиомиопатия, гипогонадизм, половой инфантилизм, гипотиреоз.

4.8. Острые осложнения сахарного диабета

В зависимости от уровня гликемии выделяют гипогликемические и гипергликемические (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидемическая) неотложные состояния, сопровождающиеся клиническими проявлениями различной степени выраженности, включая нарушения сознания. Выраженность нарушений сознания оценивается с помощью специальных общепринятых шкал (шкала Глазго).

4.8.1. Гипогликемическая кома

Гипогликемическая кома (гипогликемическое состояние) – неотложное состояние, обусловленное снижением уровня глюкозы в цельной крови менее 3,3 ммоль/л (в плазме менее 4,0 ммоль/л) с развитием дисфункции ЦНС в результате нарушения обеспечения глюкозой клеток и активации симпатической нервной системы. Наиболее тяжелое проявление гипогликемического состояния – гипогликемическая кома – развивается при гликемии менее 2,8 ммоль/л, однако у части пациентов при длительной гипергликемии клинические проявления гипогликемии развиваются при более высоких значениях показателей глюкозы в крови. Частота развития гипогликемических реакций колеблется в пределах от 0,15–0,35 эпизодов на пациента в год при СД2 до легких бессимптомных гипогликемий 1–2 раза в неделю у пациентов на ИТ.

Этиология и патогенез. Причины гипогликемических состояний – абсолютный либо относительный избыток инсулина в организме вследствие: передозировки инсулина (50% от всех гипогликемических состояний); повышения физической активности при неизменном режиме питания и ИТ; нарушения режима питания с несвоевременным приемом пищи или недостаточным количеством углеводов; изменения режима инсулинотерапии, повлекшие фармакодинамические изменения при стандартном режиме питания; алкогольного опьянения (алкоголь подавляет печеночный глюконеогенез); ХБП, недостаточности кровообращения, печеночной недостаточности, надпочечниковой недостаточности и других соматических болезней; приема препаратов СМ или салицилатов; гиперинсулинизма при манифестации СД2 (постпрандиальный гипогликемический синдром); автономной нейропатии (диарея

и нарушения восприятия гликемии). Значимость гипогликемических состояний определяется не смертностью, а активацией контринсулярных систем и развитием постгипогликемической гипергликемии, осложняющей достижение компенсации.

Основа патогенеза – снижение утилизации глюкозы клетками ЦНС с развитием энергетического дефицита и гипоксией. Различные отделы мозга поражаются в определенной последовательности, что и обуславливает характерное изменение клинической симптоматики по мере прогрессирования гипогликемического состояния (последовательно поражаются кора головного мозга, подкорковые структуры, мозжечок, в итоге нарушаются функции продолговатого мозга, что приводит к летальному исходу). Параллельно отмечается активация контринсулярных систем, в том числе отмечается активация выброса глюкагона, соматотропина, кортизола и симпатoadреналовой системы с массивным выбросом адреналина и норадреналина. Активация симпато-адреналовой системы сопровождается выраженной вегетативной симптоматикой, помогающей верифицировать клинический диагноз. Выброс глюкагона, соматотропина, кортизола не сопровождается манифестными клиническими проявлениями, что обусловлено краткосрочностью периода их избыточной секреции. Повторные гипогликемические состояния или глубокие и длительные гипогликемические комы обуславливают морфологические изменения в структурах мозга и развитие деменции.

Клиническая картина. Клиника гипогликемических состояний прогрессивно изменяется по степени нарушений гипоксии мозга:

- 1) корковая – появляются голод, раздражительность;
- 2) подкорковая – с вегетативными реакциями (головная боль, потливость, саливация, тремор);
- 3) подкорковая – с нарушениями сознания (неадекватное поведение, парестезии, нарушения речи, концентрации внимания);
- 4) с вовлечением верхних отделов продолговатого мозга – характеризуется гипертономусом мышц, судорожным синдромом;
- 5) с вовлечением нижних отделов продолговатого мозга – вовлекаются сосудодвигательный и дыхательный центры с остановкой работы сердца и дыхания вследствие развития отека мозга.

В клинических проявлениях выделяют адренергические и нейрогликопенические симптомы. *Адренергические симптомы*, обусловленные активацией контринсулярных гормонов, включают тахикардию, мидриаз, дрожь, бледность кожи, тошноту, усиленную потливость, сильный голод, беспокойство, агрессивность и пр. *Нейрогликопенические симптомы* проявляются слабостью, снижением концентрации внимания, головной болью, головокружением, парестезиями, страхом, дезориентацией, речевыми, двигательными, поведенческими нарушениями, амнезией, нарушением координации движений, спутанностью сознания; возможны судороги, преходящие парезы, параличи, коматозное состояние. Течение гипогликемического состояния характеризуется быстрым развитием симптоматики: от момента первых симптомов до наступления коматозного состояния может пройти всего несколько минут. Патогенетический механизм гипогликемического состояния объясняет возможность самопроизвольного восстановления сознания за счет активации контринсулярных систем и развития постгипогликемической гипергликемии. Однако тяжелая длительно некупированная гипогликемия переходит в кому: судороги и потоотделение прекращаются, развивается арефлексия, прогрессирующая артериальная гипотензия, отек головного мозга. Достижение нормогликемии и даже гипергликемии на этой стадии гипогликемического состояния не приводит к успеху (постгипогликемическая энцефалопатия). Гипогликемическое состояние может провоцировать острое нарушение коронарного или мозгового кровообращения, сердечные аритмии.

Отличительные особенности гипогликемических состояний от гипергликемических при осмотре – влажная кожа, гипертонус мышц с возможными судорогами, гипорефлексия, расширенные зрачки, отсутствие запаха ацетона. Последствия гипогликемий зависят от их продолжительности и глубины, а также частоты повторения. Основные последствия включают нарушения со стороны головного мозга, проявляющиеся головными болями, головокружениями, снижением памяти и скорости мышления, поведенческими нарушениями и пр. В случае развития гипогликемии, вызванной приемом оральных препаратов, надо помнить о вероятности рецидивирования (вследствие кумуляции лекарственного препарата в печени).

Лечение. Лечение гипогликемического состояния при сохранении сознания пациента включает прием легкоусвояе-

мых углеводов в жидкой форме (фруктовый сок, сладкий чай, другие сладкие напитки) или в виде сахара, таблеток глюкозы, конфет, печенья, булок. При улучшении состояния дальнейшее лечение нецелесообразно. После купирования гипогликемии рекомендуется прием пищи, содержащей «медленные» углеводы. Пациенту в гипогликемической коме, потерявшему сознание, необходимо освободить полость рта от остатков пищи. Нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии). В случае неадекватного поведения пациента неотложная помощь включает внутривенное введение 20–40 мл 40%-го раствора глюкозы (при отсутствии эффекта введение следует повторить) или использование глюкагона – 1–2 мг подкожно либо внутримышечно (не вызывает истощения гликогенового запаса печени, не требует венопункции). Категорически не рекомендуется вводить противосудорожные препараты. При отсутствии восстановления сознания и достижении нормогликемии налаживают внутривенную инфузию калий-поляризующей смеси и 30–60 мг преднизолона. Отек мозга является показанием для назначения осмодиуретиков. Если гипогликемическая кома вызвана передозировкой таблетированных сахароснижающих лекарственных средств с большой продолжительностью действия, особенно у пациентов старше 65 лет, или при сопутствующем снижении СКФ (кумуляция лекарственных средств), внутривенное капельное введение 5–10%-го раствора глюкозы может продолжаться столько, сколько необходимо для нормализации уровня гликемии.

В клинической практике в последние годы особое значение приобретают «скрытые» гипогликемии, которые, как уже указывалось, не имеют манифестной симптоматики и не диагностируются, но сопровождаются постгипогликемической гипергликемией. Гипергликемия сохраняется более длительный промежуток времени, выявляется и инициирует повышение дозы гипогликемизирующих препаратов, замыкая порочный круг. Для диагностики «скрытых» гипогликемий рекомендуется проводить частый контроль гликемии (вплоть до ежечасного) или длительный мониторинг глюкозы межклеточной жидкости с использованием специального прибора. Кроме того, следует помнить, что прибавка массы тела пациента при сохранении гипергликемии является косвенным критерием, подтверждающим наличие «скрытых» гипогликемий, лимитирующих компенсацию СД.

4.8.2. Диабетическая гипергликемическая кетоацидотическая кома

Диабетическая гипергликемическая кетоацидотическая кома – одно из наиболее тяжелых осложнений СД, возникающие в результате нарастающей абсолютной или относительной недостаточности инсулина. Развитие диабетического кетоацидоза (ДКА) более характерно для СД1, однако он может развиваться и у пациентов с СД2 в условиях стрессовых ситуаций и присоединения интеркуррентных заболеваний, приводящих к декомпенсации заболевания.

Этиология и патогенез. Причины ДКА: не диагностированный вовремя СД1, в том числе медленно прогрессирующего диабета взрослых (Latent Autoimmune Diabetes of Adult – LADA); неадекватная ИТ (недостаточные дозы инсулина, погрешности в технике хранения или введения и пр.); неправильное поведение и отношение больного к своему заболеванию (погрешности в диете – значительный избыток жиров), самовольное изменение дозы инсулина или прекращение его введения и т.д.); острые заболевания, особенно инфекционно-воспалительного характера (пневмония, пиелонефрит, острая респираторная вирусная инфекция и т.д.), и заболевания, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом; физические или психические травмы, оперативные вмешательства; беременность; бесконтрольный прием лекарственных средств, обладающих контринсулярной активностью (ГКС, эстрогены, тиазидные диуретики); лабильное течение заболевания, которое часто наблюдается при юношеском типе СД.

Основные факторы в развитии патогенеза кетоацидоза включают (рис. 4.15): развитие выраженной гипергликемии вследствие дефицита инсулина; обезвоживание, которое является результатом гипергликемии, последующего осмотического диуреза с развитием симптоматики дегидратации; электролитный дисбаланс вследствие повышения осмотического диуреза и выхода из внеклеточного пространства ионов натрия и хлора, а из клеток – калия; тканевую гипоксию в результате снижения объема циркулирующей крови и сгущения крови с нарушением ее текучести и повышения уровня HbA1c с соответствующей симптоматикой поражения различных органов; кетогенез, развивающийся в результате энергетического голодания клетки с активацией липолиза, протеолиза и обра-

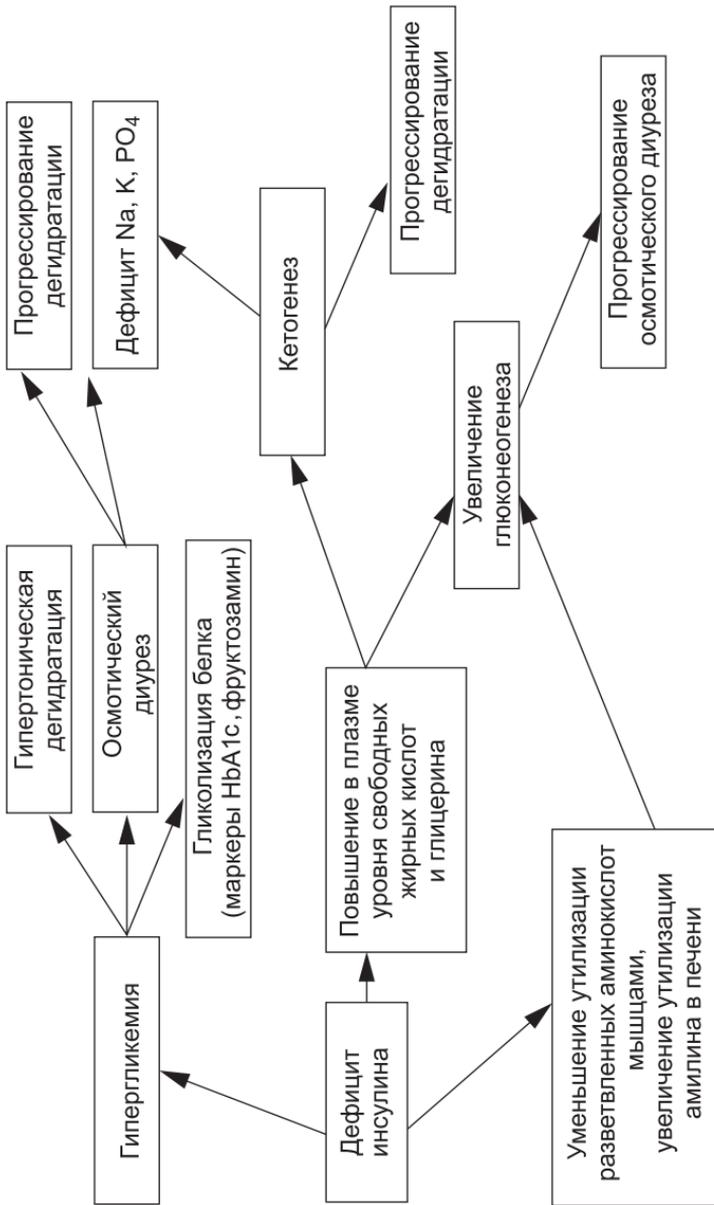


Рис. 4.15. Схема патогенеза кетоацидоза у больных СД

зованием из ТГ и кетогенных аминокислот (лей, изолей, вал); образование кетонových тел (ацетоацетил КоА, бета-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты), вызывающих гиперкетонемию и ДКА.

В патогенезе ДКА реализуется действие контринсулярных гормонов (ГР, глюкогона, кортизола, АКТГ, катехоламинов), гиперпродукция которых является результатом блокады утилизации глюкозы клетками в условиях невозможности утилизации глюкозы при блокаде инсулинзависимых путей метаболизма глюкозы (пентозного цикла и аэробного гликолиза). Одновременно происходит активация инсулиннезависимых путей метаболизма глюкозы, среди которых важное место занимает глюконеогенез, усугубляющий развитие гипергликемии. Активация контринсулярных гормонов вызывает стимуляцию гликогенолиза, что усугубляет гипергликемию и замыкает порочный круг ее формирования и последующих нарушений водно-электролитного гомеостаза.

Выраженная гипергликемия приводит к усилению осмотического диуреза, массивной потере жидкости с мочой и выраженному обезвоживанию. Потеря жидкости сопровождается экскрецией электролитов: на первых этапах происходит выведение натрия и хлоридов, при этом калий выходит из клеток в межклеточную жидкость. При течении патологического процесса продолжается выведение электролитов и происходит дальнейшее выведение калия из внеклеточного пространства, в результате чего развивается гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия. Одновременно проявляется дефицит магния, кальция и фосфора.

Отрицательный водный баланс может привести к гиповолемическому шоку и сопровождается сгущением циркулирующей крови, гиперкоагуляционными изменениями крови (синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови) и нарушением перфузии органов. Выраженное обезвоживание способно вызвать развитие гиперосмолярного состояния, особенно при наличии дополнительной причины обезвоживания. Одновременное нарушение перфузии органов и энергетический дефицит приводят к развитию полиорганной недостаточности. В этой ситуации тканевая гипоксия является источником избыточной продукции молочной кислоты с возможным развитием лактацидоза.

В условиях энергетического дефицита инициируется избыточный кетогенез, приводящий к развитию ацидоза. Систем-

ный ацидоз сопровождается характерным дыханием Куссмауля (вследствие раздражения дыхательного центра ионами водорода), запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, появлением абдоминальных и других характерных симптомов.

Клиническая картина. В зависимости от превалирования факторов патогенеза кетоацидоза возможно преобладание синдрома гиперосмолярности или лактацидоза. В отличие от гипогликемического состояния ДКА в большинстве случаев развивается медленно, а при наличии сопутствующей инфекции – быстрее. Быстрое развертывание симптоматики ДКА характерно также для детей. В клиническом течении кетоацидотической комы выделяют последовательные стадии.

Первая стадия – умеренный ДКА (легкий, компенсированный) длительностью 1–5 суток. Характеризуется выраженной жаждой и полиурией, гликемия около 20 ммоль/л. Отмечаются потеря аппетита, тошнота, ацетонурия. Характерен дискомфорт в животе, мышечная слабость, сухость кожи и слизистых, тахикардия, язык обложен бурым или малиновый налетом.

Вторая стадия – декомпенсированный ДКА (прекома-тозное состояние). Отмечаются запах ацетона в выдыхаемом воздухе, тошнота, рвота кофейной гущей, заторможенность, апатия, дыхание жесткое, форсированное, полиурия сменяется олигоурией, боли в животе (раздражение солнечного сплетения, гепатомегалия, парез кишечника). По превалированию клинической симптоматики в этой стадии выделяют клинические формы ДКА (абдоминальная, сердечно-сосудистая, нефротическая, мозговая). *Абдоминальная форма* ДКА характеризуется болями в области живота (вследствие раздражения кетоновыми телами солнечного сплетения, растяжения содержимым кишечника в состоянии пареза, гепатомегалии), лейкоцитозом со сдвигом формулы влево (результат сгущения крови и раздражения костного мозга кетоновыми телами). *Сердечно-сосудистая, или коллаптоидная, форма* сопровождается превалирующими болями в области сердца, тахикардией, кардиальными аритмиями, коллапсом. Кроме того, вследствие гипокалиемии выявляются характерные ЭКГ-признаки инфаркта миокарда (увеличение амплитуды волны U без удлинения интервала QT, смещение сегмента ST вниз, снижение волны T, повышение и заострение волны R). *Нефротическая форма* ДКА проявляется выраженной протеинури-

ей, азотемией и быстрой сменой полиурии на олиго- или анурию с нарастанием азотемии. *Мозговая форма* ДКА – наиболее редко встречающаяся, манифестирует гипертермией, ригидностью затылочных мышц, появлением мозговой симптоматики. Симптоматика ДКА достаточно многообразна, поэтому возможно развитие смешанной формы, не имеющий явных проявлений со стороны одной из систем.

Третья стадия – тяжелый ДКА (кома). Характеризуется потерей сознания, шумным редким дыханием, артериальной гипотонией, олигоурией, тахикардией, малым пульсом, гипотермией, дефансом мышц передней брюшной стенки. В этой стадии отмечается полное выключение сознания с тотальной утратой восприятия окружающей среды и самого себя и с более или менее выраженными неврологическими нарушениями.

Тяжесть ДКА определяется степенью клинических проявлений: дегидратации с развитием гиперосмолярности и гипоперфузии; выраженности декомпенсированного ацидоза; электролитного дисбаланса (дефицита калия, натрия, фосфора, магния); недостаточности механизмов внутриклеточного энергетического обеспечения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз ДКА подтверждается значительной гипергликемией (в большинстве случаев более 20 ммоль/л), метаболическим ацидозом при исследовании кислотно-щелочного состояния (КЩС) (табл. 4.18), кетонемией и кетонурией. Для адекватной оценки состояния пациента проводится дополнительное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, электрокардиографию, биохимическое исследование крови, рентгенографию грудной клетки и т.д. В общем анализе крови регистрируется лейкоцитоз – результат сгущения крови (что не всегда указывает на инфекцию) и сдвиг формулы влево (реакция на ДКА). Для общего анализа мочи характерны глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно), могут появиться эритроциты и цилиндры (как результат токсической почки). В биохимическом анализе крови отмечается повышение азота в моче (непостоянно), креатинина (непостоянно, возможны артефакты вследствие перекрестного реагирования с кетоновыми телами), уровень калия нормальный на начальных этапах развития патологического состояния, затем снижен (у пациентов с ХБП может быть повышен), натрия в сыворотке менее 120 ммоль/л. Кислотно-щелочное состояние характеризуется декомпенси-

рованным метаболическим ацидозом (резервная щелочность менее 40 об.%, $\text{HCO}_3^- < 10$ ммоль/л, $\text{pH} = 7,35-7,2$ и менее), кетоновые тела в сыворотке – 5 ммоль/л и более.

Таблица 4.18. Основные показатели выраженности различных степеней метаболического ацидоза (средние сводные данные)

Основные показатели КЩС	Компенсированное состояние	Субкомпенсированный ацидоз	Декомпенсированный ацидоз
pH	7,4	7,35–7,29	< 7,29
BE, ммоль/л	0	0–9	< 9
pCO ₂ , мм рт. ст.	40	40–28	< 28
AB, ммоль/л	22	22–16	< 16
SB, ммоль/л	24	24–19	< 19
BB, ммоль/л	50	50–40	< 40

Дифференциальная диагностика ДКА проводится с отравлениями наркотиками, салицилатами, с органическими поражениями головного мозга, диабетической гипергликемической гиперосмолярной комой. В табл. 4.19 представлены основные признаки, позволяющие провести дифференцирование ДКА и гипогликемии.

Таблица 4.19. Дифференциально-диагностические признаки ДКА и гипогликемического состояния

Признак	Гипогликемия	ДКА
Начало	Быстрое, минуты	Медленное, сутки
Кожа, слизистые	Влажные, бледные	Сухие
Мышечный тонус	Повышен или в норме	Снижен
Живот	Интактный	Вздут, болезненный
АД	Стабильное	Снижено

Лечение. Принципы лечения ДКА основаны на ликвидации дефицита инсулина, проведении регидратации, коррекции электролитного баланса, восстановлении кислотно-щелочного баланса, борьбе с гипоксией, симптоматической терапии и лечении сопутствующей патологии. Причинами летального исхода при кетоацидозе могут явиться гипокалиемия и остановка сердца, гиповолемический шок, гиперволемиа при неадек-

ватной инфузионной терапии, тромбозы, инфекции, острая почечная недостаточность. В зависимости от стадии патологического процесса подходы к терапии варьируют.

При первой стадии ДКА рекомендуется госпитализация в эндокринологическое отделение, но возможно и лечение в амбулаторных условиях. Начинают ИТ препаратами инсулина короткого действия (дополнительно 10% к исходной дозе), из рациона исключают жиры, заменяя их углеводами, рекомендуется щелочное питье, беззондовое промывание желудка и очистительные клизмы. Амбулаторное лечение возможно в случае четкого понимания пациентом явной причины ДКА и возможности домашнего мониторинга гликемии обученным пациентом.

При второй и третьей стадиях ДКА лечение складывается из догоспитального и госпитального этапов. На догоспитальном этапе установление диагноза ДКА требует срочного начала регидратации. Первая доза инсулина может быть введена только при лабораторном подтверждении гипергликемии. Оптимальной терапией является инфузия изотонических солевых растворов (0,9%-й натрия хлорид). Срочная транспортировка пациента в реанимационное отделение осуществляется с проведением симптоматической терапии в пути следования (рекомендуется избегать препаратов катехоламинов). На госпитальном этапе лечение проводится в полном объеме и включает регидратацию, ИТ, коррекцию электролитного баланса, КЩС и другие мероприятия.

Регидратация при умеренно выраженной дегидратации начинается незамедлительно при установлении диагноза с введения 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривенно со скоростью 1 л/ч. При резко выраженной дегидратации, подтвержденной наличием гиперосмолярности, вводят 0,45%-й раствор натрия хлорида с той же скоростью. Скорость инфузии постепенно изменяется и к 2-му и 3-му часу может составить 0,5 л/ч, а с 4-го часа – 0,3 л/ч. Общий объем инфузии достигает 4–6 л/сут, но после достижения уровня глюкозы в крови менее 14 ммоль/л начинают инфузию 5%-го раствора глюкозы в количестве 150–250 мл/ч. Регидратация продолжается до полного восстановления сознания пациента и способности принимать пищу в условиях отсутствия тошноты и рвоты, а также нормализации КЩС и гемодинамических показателей. Инсулинотерапия проводится только растворимыми инсулинами (инсулины короткого действия). Оптимальным ме-

тодом является внутривенное капельное введение инсулина с помощью дозатора в дозе 0,1 ЕД на 1 кг фактической массы тела в час (что составляет в среднем около 6–10 ЕД/ч) под контролем динамики уровня гликемии. При достижении уровня гликемии 14 ммоль/л скорость инфузии снижается до 0,05 ЕД/кг/ч. Целевой уровень гликемии составляет 9,0–11,0 ммоль/л. Нельзя допускать быстрого снижения уровня гликемии (более 2,0 ммоль/л/ч) во избежание отека мозга и риска гипогликемии. Контроль гликемии рекомендуется проводить не реже 1 раза в 2 ч до восстановления сознания и гемодинамики.

Коррекция электролитного баланса начинается с инфузии изотонического солевого раствора на первом этапе лечения. Далее с учетом выраженной гипокалиемии возникает облигатная необходимость введения растворов калия для поддержания уровня калия в пределах 4–5 ммоль/л. Инфузию растворов калия начинают через 2 ч от начала лечения и (или) при достижении гликемии менее 16,6 ммоль/л. При определении уровня сывороточного калия менее 3,3 ммоль/л калия хлорид вводят в количестве 3 г/ч (40 ммоль), при сывороточном калии 3,3–4 ммоль/л скорость инфузии хлорида калия снижают до 2 г/ч, при достижении уровня калиемии 4–5 ммоль/л рекомендуемая скорость инфузии составляет 0,5 г/ч. При повышении уровня калия сыворотки более 5 ммоль/л инфузию калия хлорида прекращают. Мониторинг уровня калия при ДКА рекомендуют проводить 1 раз в 2 ч.

Адекватная инфузионная терапия и ИТ способствуют нормализации КЩС, так как при снижении гликемии подавляется кетогенез, что позволяет сместить вопрос о необходимости введения гидрокарбоната натрия на более поздние сроки или вообще не рассматривать этот вопрос. Исключение составляют пациенты с глубоким ацидозом ($\text{pH} < 6,9$). Этой категории пациентов начинают инфузию 2,5%-го раствора гидрокарбоната натрия в количестве 400–600 мл с мониторингом КЩС не реже 1 раза в 2 ч. При инфузии гидрокарбоната увеличивается потребность в калии (дополнительно 2 г). Возможно использование буферных растворов, показания для инфузии которых имеют меньше ограничений. Ограничения введения щелочей обусловлены рисками, связанными с развитием алкалоза, гипокалиемии, отека мозга. Всем пациентам в сознании рекомендуется щелочное питье, клизмы, промывание желудка.

Кроме вышеперечисленных облигатных мероприятий при лечении ДКА с различной эффективностью могут использоваться: оксигенотерапия (малоэффективна в связи с высоким содержанием HbA1c); назначение антикоагулянтов и дезагрегантов, способствующих улучшению микроциркуляции и предупреждающих синдром внутрисосудистого свертывания; симптоматическая терапия (кардиотоники, сердечные гликозиды, спазмолитики, коронаролитики); лечение сопутствующих заболеваний – по показаниям (включая антибиотикотерапию). Дополнительные, но облигатные мероприятия включают катетеризацию мочевого пузыря, установку желудочного зонда, измерение центрального венозного давления, мониторинг АД, кардиомониторирование.

4.8.3. Диабетическая гиперосмолярная кома

Диабетическая гиперосмолярная кома – острое осложнение СД, патогенетическую основу которого составляют дегидратация, гипергликемия и гиперосмолярность. Встречается у пациентов с СД в 10 раз реже, чем с ДКА, характеризуется высокой гипергликемией (45–60 ммоль/л) и выраженной гиперосмолярностью плазмы (от 330 до 500 мосмоль/л), приводящей к обильному осмотическому диурезу с потерей жидкости и электролитов, сгущению крови, нарушению микроциркуляции в мозге и более высоким уровнем летальности – от 30 до 70%.

Этиология и патогенез. К факторам, провоцирующим развитие гиперосмолярной комы, относятся: выраженная дегидратация на фоне относительной инсулиновой недостаточности; состояния, вызывающие дегидратацию (рвота, диарея, применение диуретиков, кровотечения, ожоги и т.д.); гемодиализ; состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность (интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства и травмы, хроническая терапия антагонистами инсулина – ГКС). Гипергликемия, развивающаяся вследствие активации контринсулярных механизмов, сочетается с потерей жидкости из-за осмотической стимуляции диуреза, угнетения продукции АДГ и снижения реабсорбции воды в дистальных канальцах почек. При быстрой и значительной потере жидкости снижается объем циркулирующей крови, происходит сгущение крови, повышение осмо-

лярности за счет увеличения концентрации не только глюкозы, но и других содержащихся в плазме веществ (ионы калия, натрия и т.д.). Сгущение крови и высокая осмолярность ведут к внутриклеточной дегидратации (в том числе нейронов головного мозга), нарушению микроциркуляции в мозге, снижению ликворного давления, что усугубляет развитие комы и специфической неврологической симптоматики. Таким образом, основные составляющие патогенеза гиперосмолярной комы – дегидратация и гиперосмолярность, гипергликемия и гипернатриемия (факторы, определяющие гиперосмолярность), гиперкоагуляция.

Клиническая картина. Развивается постепенно, в течение нескольких дней. Сначала появляется сильная нарастающая жажда, полиурия, потом сухость кожи и слизистых оболочек, тахикардия, учащенное дыхание без запаха ацетона. Характерны нервно-психические расстройства: от возбуждения с галлюцинациями и неврологическими нарушениями (судороги, гемипарез, дисфагия) до заторможенности и бессознательного состояния, тромбозы глубоких вен и осложнения, вызванные гиповолемией (тахикардия, гипотензия, шок и пр.).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливается на основании повышения осмолярности плазмы, гипергликемии и отсутствия выраженного кетоацидоза.

Осмолярность плазмы (ОП) определяется с помощью осмометров (норма 285–300 мосмоль/л), однако ее можно рассчитать:

1) ОП (мосм/л) = Na (ммоль/л) × 1,86 + глюкоза (ммоль/л) + мочеви́на (ммоль/л) + 10;

2) ОП (мосм/л) = 2 [Na (мэкв/л) + К(мэкв/л)] + глюкоза (ммоль/л) + мочеви́на (ммоль/л) + 0,03 × общий белок (г/л);

3) эффективная ОП = 2 [(Na(ммоль/л) + глюкоза (ммоль/л))].

Дифференциальная диагностика с ДКА-комой основана на отсутствии признаков кетоацидоза на фоне выраженной дегидратации, высокой гипергликемии и некоторых характерных симптомов ДКА (дыхание Куссмауля, абдоминальная симптоматика).

Лечение. Лечебная тактика диабетической гиперосмолярной комы имеет отличительные особенности по сравнению с лечением ДКА. Регидратация производится путем внутри-

венного введения 0,45%-го раствора натрия хлорида при уровне натрия в сыворотке 145–165 ммоль/л со скоростью 1 л/ч под контролем динамики выраженности дегидратации, величины АД, центрального венозного давления. При достижении уровня натриемии до 145 ммоль/л начинают инфузию 0,9%-го раствора натрия хлорида. Скорость инфузии: 1-й час – 1,5–2,0 л, 2–3-й час – 0,5–1,0, последующие часы – 0,25–0,5 л. За сутки вводится до 8–10 л жидкости. При снижении уровня глюкозы до 14 ммоль/л начинают инфузию раствора глюкозы (5%-го или 2%-го, в зависимости динамики ОП). Инсулинотерапия не является первоочередным патогенетическим мероприятием и должна следовать за регидратационной терапией и коррекцией электролитов. Показаны дезагреганты и антикоагулянты: гепарин вводят в дозе 6000–10 000 ЕД под контролем АЧТВ (возможно использование низкомолекулярных гепаринов). Необходимости в коррекции КЩС нет. Причиной летального исхода в большинстве случаев является отек мозга, поэтому комплексная терапия включает превентивные меры (медленное снижение гликемии, введение гипотонических растворов под контролем центрального венозного давления) и, при необходимости, стандартное лечение.

4.8.4. Диабетическая лактацидемическая кома

Диабетическая лактацидемическая кома – неспецифическое острое осложнение СД, обусловленное избыточной продукцией лактата.

Этиология и патогенез. Выделяют лактацидоз у лиц с исходной тканевой гипоксией (кардиогенный шок, эндотоксический и гиповолемический шок, отравление окисью углерода, анемия, феохромоцитомы, эпилепсия) и не связанную с исходной тканевой гипоксией (СД, особенно леченный бигуанидами, ХБП и печеночная недостаточность, неопластические процессы, лейкозы, алкоголизм, отравления салицилатами, цианидами, этанолом, метанолом, инфекционные заболевания). Диабетическая гипергликемическая лактацидемическая кома встречается, как правило, в возрасте 35–84 года, часто не диагностируется, но характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–90%. Провоцирующие факторы – повышенное образование лактата на фоне приема бигуанидов, декомпенсация СД, тканевая гипоксия (анемия, ИБС, хроническая сер-

дечная недостаточность, заболевания органов дыхания и т.д.). Внимание диабетологов к молочнокислому ацидозу обусловлено фактом возможности его развития на фоне пролонгированного лечения бигуанидами, однако используемый в настоящее время метформин не вызывает повышения риска развития лактацидоза при правильном назначении.

Главным звеном в патогенезе лактацидемической комы является тканевая гипоксия, которая активизирует анаэробный гликолиз и приводит к накоплению в тканях и крови избытка молочной кислоты, являющейся финальным продуктом метаболизма в анаэробном гликолизе с развитием ацидоза и интоксикации молочной кислотой. Одновременно в условиях гипоксии тормозится ресинтез в печени гликогена из лактата.

Клиническая картина. Развивается достаточно быстро, но ее предшественниками могут быть диспептические расстройства, боли в мышцах, стенокардические боли. Отмечаются беспокойство, слабость, адинамия, головная боль, тошнота, рвота, артериальная гипотония вплоть до коллапса, острый живот, сонливость, переходящая в состояние оглушенности, ступора и комы, анурия на фоне нарушения перфузии почки. Кожа бледная, цианотичная, пульс частый, малый. Прогрессирует сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия, одышка, компенсаторная гипервентиляция, дыхание Куссмауля.

Диагноз. Диагноз гипергликемической лактацидемической комы сложен, требует лабораторного подтверждения: увеличение содержания молочной кислоты в крови (более 8 ммоль/л, в норме 0,62–1,3 ммоль/л). Отмечаются умеренная гипергликемия (12–16 ммоль/л), снижение уровня бикарбонатов и резервной щелочности, $\text{pH} < 7,25$ без кетонурии.

Лечение. Лечебная тактика основана на уменьшении продукции лактата, удалении избытка лактата, борьбе с шоком, восстановлении КЩС, устранении провоцирующего фактора. В лечении лактацидемической комы при гипергликемии используется ИТ (введение инсулина короткого действия по 2–5 ЕД/ч внутривенно или с помощью перфузора с 5%-м раствором глюкозы по 100–250 мл/ч). Удаление избытка лактата и бигуанидов (если они применялись) проводится посредством гемодиализа с бикарбонатным или безлактатным буфером или методом гемосорбции. Для уменьшения продукции

лактата используют ликвидацию гипоксии (например, при анемии – переливание эритроцитарной массы) с искусственной гипервентиляцией с целевым снижением $p\text{CO}_2$ до 25–30 мм рт. ст. (с интубацией). Для повышения активности пируватдегидрогеназы вводят инсулин короткого действия или дихлорацетат натрия. Возможно введение метиленового синего (1%-й раствор, 50–100 мл внутривенно) для связывания ионов водорода и снижения степени ацидоза. Введение раствора бикарбоната натрия должно проводиться с крайней осторожностью в малых дозах (не более 50–100 мл 4%-го бикарбонат натрия) в связи с опасностью парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата. В некоторых случаях могут быть использованы буферные растворы. Противошоковые мероприятия проводятся согласно принятым стандартам и включают введение коллоидных плазмозаменителей и вазопрессоров.

4.9. Хронические осложнения сахарного диабета

4.9.1. Общие сведения

Хронические (поздние) осложнения СД развиваются при длительном течении заболевания, независимо от его причины и являются следствием длительного нарушения метаболических процессов с развитием гипергликемии. Хронические осложнения СД включают (рис. 4.16): макроангиопатию (облитерирующая болезнь периферических артерий с поражением сосудов сердца, мозга, нижних конечностей и пр.), микроангиопатию (нефропатию, ретинопатию, нейропатию и синдром диабетической стопы – СДС) (рис. 4.17, 4.18). Основное патогенетическое звено в развитии поздних осложнений – хроническая гипергликемия, что объясняет их отсутствие при СД1 на момент диагностики. Роль генетических факторов в развитии поздних осложнений доказана и реализуется при отсутствии компенсации СД (рис. 4.19).

Метаболические нарушения, развивающиеся при хронической гипергликемии, запускают энзиматическое и неэнзиматическое гликирование протеинов, полиоловый путь, гликирование липидов и активируют процессы немикробного воспаления (рис. 4.20), что приводит к развитию ангиопатий. Генети-

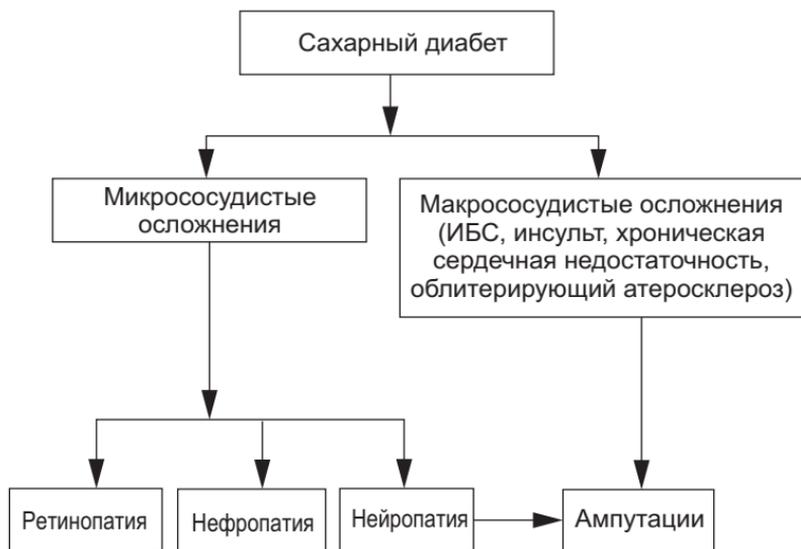


Рис. 4.16. Хронические осложнения СД

ческие различия и факторы внешней среды определяют скорость и спектр развития хронических осложнений СД. В связи с олигосимптомностью и поздней диагностикой при



Рис. 4.17. Диабетическая остеоартропатия стопы



Рис. 4.18. Билатеральная диабетическая остеоартропатия стоп, осложненная язвенно-некротическим процессом

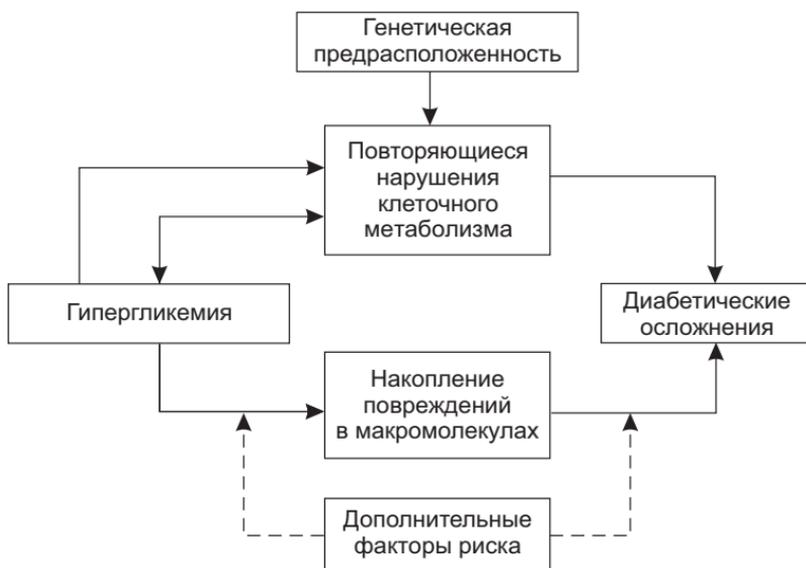


Рис. 4.19. Патогенетические факторы развития диабетических осложнений

верификации диагноза СД2 хронические осложнения выявляются достаточно часто. Существует мнение, что при СД1 наиболее распространенными осложнениями являются микроангиопатии, а при СД2 – макроангиопатии. Это объясняли акселерацией атеросклероза при СД2, ассоциированной с развитием макроангиопатий. Развитие диабетологии нивелирует указанные подходы, что обусловлено увеличением продолжительности жизни с СД1 и доказательством наличия связи между кардиоваскулярной патологией и диабетической нейропатией при СД2. Индивидуальные проявления спектра и выраженности поздних осложнений варьируют в широких пределах. Хронические осложнения являются основной причиной смерти пациентов с СД и важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения большинства стран, что определяет актуальность их предупреждения. В связи с этим основной целью лечения и наблюдения пациентов с СД является профилактика его хронических осложнений.

Общие превентивные мероприятия включают обеспечение долгосрочной компенсации СД, целевых уровней АД, показателей липидограммы. В последние годы обоснована целесообразность использования антиоксидантов и дезагрегантов.

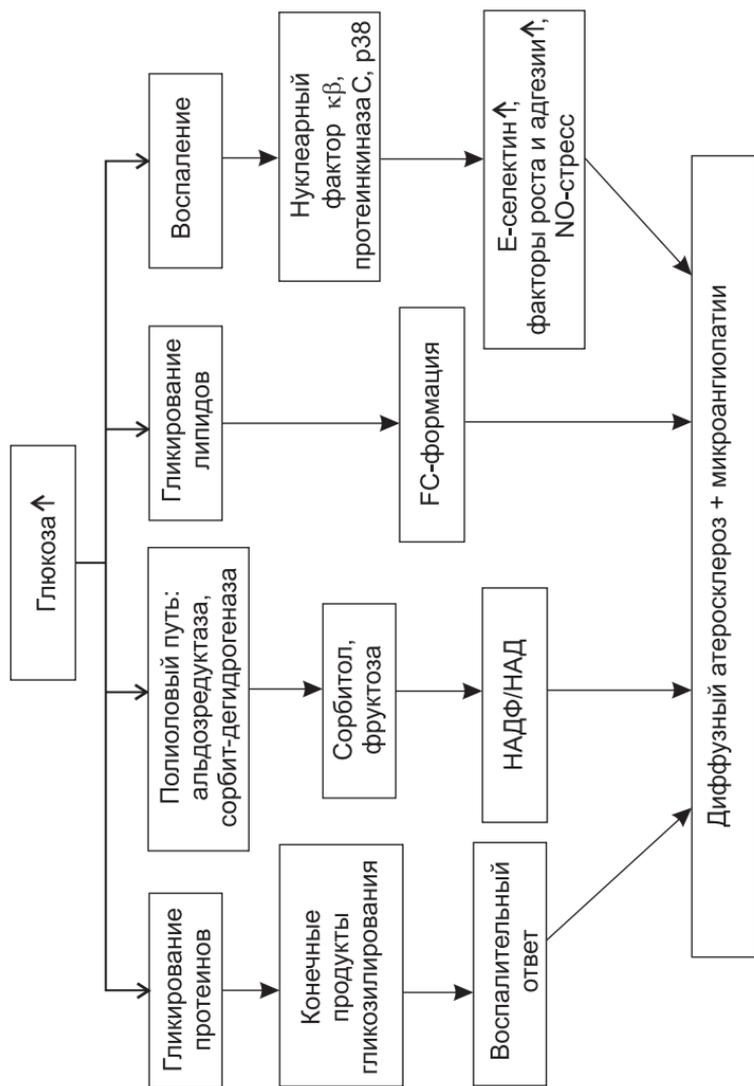


Рис. 4.20. Модель формирования ангиопатий

4.9.2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) – хроническое осложнение СД с развитием микроангиопатии сосудов сетчатки, характеризующееся появлением микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений и пролиферацией новообразованных сосудов и приводящая к частичной или полной потере зрения. Это самая частая форма поражения глаз у больных СД, она остается ведущей причиной слепоты у пациентов до 50 лет, которая регистрируется в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Этиология и патогенез. Причины снижения зрения при СД можно разделить на две группы: 1) поражение световоспринимающей части глаза – сетчатки (ДР) и зрительного нерва (проявления нейропатии); 2) поражение светопроводящей части глаза (катаракта, гемофтальм, помутнение стекловидного тела с рубцовыми изменениями). Развитие и прогрессирование ДР связано с цепочкой гемодинамических и морфологических изменений в сосудах сетчатки. Гипергликемия вызывает ряд биохимических нарушений (увеличение образования сорбитола, неферментативное гликозилирование структурных белков капилляров сетчатки, повышение активности окислительного стресса), отрицательно влияющих на эндотелиоциты и перициты. Происходит утрата перицитов, утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация эндотелиальных клеток. Длительное воздействие гипергликемии приводит к потере барорецепторной чувствительности сосудов и изменениям давления, в связи с чем повышенное АД передается на сосуды сетчатки, вызывая развитие гиперперфузии и высокого гидравлического давления. Механическое воздействие на стенки сосудов усиливает их повреждение. Одновременно дефицит инсулина увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов, что повышает риск развития микротромбозов и гипоксии сетчатки.

Нарушение перфузии ретинальных капилляров приводит к микроинфарктам с экссудацией (образование мягких «ватных пятен»), отложению липидов с формированием плотных экссудатов; отложению солей кальция в сетчатке. В результате возникшей гипоксии развиваются артериовенозные шунты, связывающие артерии и вены в обход капилляров (феномен «обкрадывания») с дальнейшим прогрессированием ишемизации, образованием инфильтратов и рубцов (витреоретиналь-

ных тракций). Неоваскуляризация обусловлена высвобождением из ишемизированной сетчатки ангиогенных факторов роста, из которых наиболее важным является фактор роста эндотелия сосудов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и генетические факторы, модулирующие скорость прогрессирования ангиопатий, также являются патогенетическими звеньями в развитии ДР.

В настоящее время в большинстве европейских стран используется классификация, предложенная Е. Kohner и М. Porta (1991), согласно которой различают три стадии ДР: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную (рис. 4.21). Непролиферативная ДР характеризуется ограниченным количеством микроаневризм капиллярной стенки, твердыми экссудатами в виде желтоватых отложений липидов, мягкими экссудатами, представляющими собой участки микроинфарктов в слое нервных волокон сетчатки, точечными и мелкими штрихообразными кровоизлияниями в слое нервных волокон сетчатки, интравитреальными микрососудистыми аномалиями (шунты между артериолами и венами, огибающие зоны окклюзированного капиллярного русла).

В препролиферативной стадии ретинальные сосуды становятся неравномерно широкими, имеют вид четок, появляются венозные петли, образуются обширные суб- и преретинальные кровоизлияния, прогрессирует или появляется макулярный отек сетчатки с отложением твердых экссудатов. Иногда может возникать преходящий отек зрительного нерва. Данные изменения сетчатки указывают на скорое появление неоваскуляризации, характерной для тяжелой и ведущей к развитию пролиферативной ДР. На глазном дне появляются новообразо-

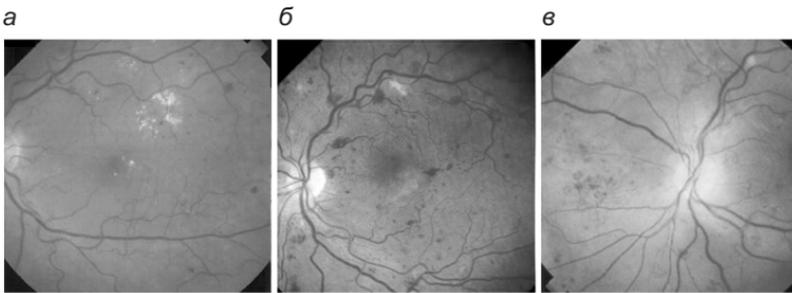


Рис. 4.21. Проявления диабетической ретинопатии:
а – непролиферативной; б – препролиферативной; в – пролиферативной

ванные сосуды сетчатки или зрительного нерва, обширные кровоизлияния в стекловидное тело и преретинальные, образуются плотные фиброзные шварты и пленки. В результате фиброваскулярных изменений может возникнуть гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома. Неоваскулярная глаукома – это вторичная глаукома, обусловленная пролиферацией новообразованных сосудов и фиброзной ткани в углу передней камеры. Вазопротлиферативные процессы могут привести к появлению новообразованных сосудов в радужной оболочке (рубеоз). Грозным осложнением ДР является диабетическая макулопатия, или макулярный отек (отек центральной части сетчатки, отвечающий за остроту зрения), которая может стать причиной слепоты. При окклюзии сосудов сетчатки близлежащие сосуды расширяются, что приводит к пропотеванию и накоплению жидкости в макуле.

Клиническая картина. Поражение сетчатки протекает безболезненно, на ранних стадиях пациент может не замечать снижения остроты зрения, и лишь в случае значительного повреждения появляются характерные жалобы. Возникновение внутриглазных кровоизлияний сопровождается появлением перед глазом пелены и плавающих темных пятен, которые обычно через некоторое время бесследно исчезают. Массивные кровоизлияния в стекловидное тело приводят к полной потере зрения. Развитие макулярного отека может также вызывать ощущение пелены перед глазом. Затрудняется выполнение работы на близком расстоянии, чтение. Возможно выпадение полей зрения.

Диагноз. Для своевременной диагностики важно проводить скрининговые исследования, выявлять пациентов групп риска развития и прогрессирования ДР, которые нуждаются в тщательном наблюдении. Скрининг ДР подразумевает ежегодные осмотры офтальмологом. При СД1 осмотры начинают проводить спустя 5 лет от начала заболевания, при СД2 – при постановке диагноза. Если на первичном осмотре глазных изменений не выявлено, дальнейшие осмотры проводят ежегодно, а при необходимости – и чаще (при наличии признаков быстрого прогрессирования ДР, беременности, АГ, ХБП). При неожиданном снижении остроты зрения или появлении у больных СД других жалоб на зрение обследование должно быть проведено немедленно, независимо от сроков очередного визита к офтальмологу. Офтальмологическое об-

следование включает сбор жалоб и выяснение анамнеза, наружный осмотр глаз, определение остроты зрения; исследование полей зрения, роговицы, радужной оболочки, угла передней камеры глаза с помощью щелевой лампы; тонометрию при нормальном внутриглазном давлении (расширенные зрачки), офтальмоскопию при расширенных зрачках. При необходимости используются флюоресцентная ангиография, УЗИ глаза, электрофизиологические и другие исследования.

Лечение и прогноз. Лечение ДР направлено на увеличение сроков перехода непролиферативных изменений в пре- и пролиферативные, предупреждение развития снижения зрения, инвалидизации. Для предотвращения развития и прогрессии ДР необходимо поддержание строгой компенсации СД, нормальных показателей АД и липидного спектра. Ведущим методом лечения ДР является лазерная коагуляция сетчатки, которая снижает риск слепоты у пациентов с пролиферативной ДР и клинически значимым макулярным отеком. Лазерную коагуляцию проводят под контролем флюоресцентной ангиографии, позволяющей визуализировать зоны ишемии сетчатки и патологическое просачивание сосудов. Цель лазерной фотокоагуляции – прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих угрозу развития тяжелых осложнений ДР. В зависимости от распространенности ишемических зон сетчатки и неоваскулярных изменений выполняют секторальную (фокальную), барьерную или панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки. Данная процедура может вызвать сужение полей зрения и развитие частичной атрофии зрительного нерва, но позволяет сохранить центральное зрение или остаточные функции.

Если выполнить лазеркоагуляцию невозможно или имеются противопоказания (недостаточная прозрачность оптических сред глаза, выраженная фиброваскулярная пролиферация, геморрагическая активность на глазном дне, очень низкая острота зрения), то используют другие методы хирургического лечения: витрэктомию (удаление из полости глаза сгустков крови, помутневших порций стекловидного тела и фиброваскулярных тяжей на поверхности сетчатки); трансконъюнктивальную криокоагуляцию (при грубых пролиферативных изменениях, свежих кровоизлияниях в стекловидное тело и (или) грубых витреоретинальных тракциях с множеством новообразованных сосудов, помутнениях преломляю-

щих сред). Медикаментозная терапия служит дополнением к лазеркоагуляции.

Проведено большое количество исследований по изучению эффективности различных препаратов у пациентов с ДР. Мировая практика выделяет несколько групп лекарственных средств, наиболее перспективных при ДР: блокаторы рецепторов ангиотензина II; антилипидемические средства (статины и особенно фибраты); ферментные препараты для рассасывания кровоизлияний; ГКС интравитреально для ингибирования процессов немикробного воспаления (при макулопатии); блокаторы ангиогенеза, в частности блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста (беванизумаб, пегаптаниб) или аналоги соматостатина для предупреждения и регресса неоваскуляризации.

Прогноз зависит от тяжести течения ДР, компенсации СД, сопутствующей липидемии, реологических показателей крови, уровня и колебаний АД. Основным способом профилактики ДР является поддержание длительной и максимально стабильной компенсации СД, регулярное наблюдение у офтальмолога с целью своевременной диагностики и раннего лечения ДР.

4.9.3. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДНеф) – осложнение СД, приводящее к развитию узелкового или диффузного гломерулосклероза, характеризующееся повышенным выделением белка (альбумина) почками, АГ и прогрессирующим снижением СКФ. В развитых странах ДНеф занимает первое место по распространенности среди всех заболеваний почек (35–40%), нуждающихся в проведении почечно-заместительной терапии. Хроническая болезнь почек, развивающаяся вследствие прогрессирования ДНеф, является лидирующей причиной смерти при СД1 в мире. При СД2 ДНеф повышает риск сердечно-сосудистой летальности вследствие развития кардиоренального синдрома. Частота выявления ДНеф прямо коррелирует с длительностью СД. Пик развития ДНеф наблюдается при длительности СД1 от 20 до 30 лет (распространенность – 40–50% при СД1 и 15–30% при СД2).

Этиология и патогенез. Наиболее обоснованным и доказанным механизмом является взаимодействие метаболических (гипергликемия и гиперлипидемия) и гемодинамических

(внутриклубочковая гипертензия и системная АГ) факторов в развитии ДНеф. Механизмы нефротоксического действия гипергликемии включают: неферментное гликозилирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию; прямое токсическое воздействие глюкозы на ткань почек, которое приводит к активации фермента протеинкиназы-С, повышающей проницаемость почечных сосудов, трансформирующий фактор роста β и эндотелиальный сосудистый фактор. Стимуляция указанных факторов обуславливает клеточную гипертрофию, увеличение отложения белков внеклеточного матрикса (коллаген I, IV, V и VI типа, фибронектин и ламинин) на клубочковом уровне, вызывая расширение мезангия и утолщение базальной мембраны клубочков; активацию окислительных реакций с образованием большого количества свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием.

Гиперлипидемия приводит к проникновению окисленных ЛПНП через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, захвату их мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна.

Внутриклубочковая гипертензия – ведущий гемодинамический фактор прогрессирования ДНеф. Многие факторы, включая простагландины, оксид азота, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , вовлечены в механизм внутриклубочковой гипертензии, так как вызывают дилатацию приносящей артериолы. Решающей причиной нарушения внутрпочечной гемодинамики и развития структурных изменений ткани почек при СД является высокая активность почечной ренин-ангиотензиновой системы, а именно – почечного ангиотензина II, который вызывает констрикцию выносящей артериолы, способствуя повышению внутриклубочкового давления. Системная АГ – мощный фактор прогрессирования почечной патологии, по силе повреждающего воздействия во много раз превосходящий влияние метаболических составляющих. Неоспорима роль и наследственных факторов, однако определенных генетических маркеров на сегодняшний день не идентифицировано.

В клинической практике наиболее часто используют классификацию С.Е. Mogensen (1983), основным достоинством которой является ориентация на выявление ранних стадий ДНеф (табл. 4.20).

Таблица 4.20. Классификация ДНеф

Стадии	Основные характеристики	Время появления от начала СД
<i>Доклинические:</i>		
I стадия гиперфункции	Гиперфилтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Дебют СД
II стадия начальных структурных изменений	Утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, гиперфилтрация, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Более 2–5 лет от начала СД
III стадия начинающейся ДНеф	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут), нормальная или умеренно повышенная СКФ, нестойкое повышение АД	Более 5–15 лет от начала СД
<i>Клинические:</i>		
IV стадия выраженной ДНеф	Протеинурия (> 500 мг/сут), АГ, нормальное или умеренное снижение СКФ, склероз 50–75% клубочков	Более 10–25 лет от начала СД
V стадия уремии	Снижение СКФ < 10 мл/мин, АГ, тотальный гломерулосклероз, симптомы уремической интоксикации	Более 20 лет от начала СД или 5–7 лет от проявления протеинурии

В настоящее время для оценки выраженности ДНеф Американской ассоциацией диабета предложено использовать классификацию ХБП, в основу которой положено снижение СКФ, а не длительность СД, микроальбуминурия или протеинурия (табл. 4.21). Это основано на доказательстве того, что микроальбуминурия является не только фактором риска развития и прогрессии ДНеф, но и мощным негативным фактором прогноза кардиальной патологии и АГ, а ДНеф может развиться без нарушения экскреции белка.

Клиническая картина. Развивается ДНеф медленно и, не вызывая у больного ощущения дискомфорта, долгое время остается незамеченной. Только на стадии выраженной нефропатии или при снижении СКФ до 30–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ появляется симптоматика, характерная для нефротического синдрома (высокая протеинурия, гипопроteinемия, гипотриглицеридемия, отеки, резистентные к терапии мочегонными препаратами) и АГ, к которой с прогрессированием ХБП присоединяются и симптомы интоксикации.

Таблица 4.21. Стадии ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин на 1,73 м ²
1	Почечные нарушения с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Почечные нарушения с минимальным снижением СКФ	60–89
3	Незначительное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	< 15 или диализ

Диагноз. С учетом позднего развития клинических симптомов (на стадии уже необратимых изменений) встает вопрос о ранней диагностике ДНеф. Первый скрининг должен начаться через 5 лет после постановки диагноза СД1 и незамедлительно при постановке диагноза СД2. Диагностика ДНеф основывается на оценке АД, определении альбуминурии (протеинемии, микроальбуминурии), контроле уровня креатинина ежегодно независимо от уровня альбуминурии с оценкой СКФ. При необходимости применяют и другие методы: посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, анализ мочи по Нечипоренко для исключения инфекций мочеполовых путей, УЗИ почек, изотопную ренографию, биопсию почки и пр. Наиболее ранним критерием развития ДНеф является микроальбуминурия, которая подразумевает экскрецию альбумина с мочой, превышающую допустимые нормальные значения, но не достигающую степени банальной протеинурии. В норме у человека экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина менее 20 мг/л в разовом анализе мочи. В случае появления протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Поэтому диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин. Такое количество белка не определяется при рутинном исследовании мочи, в связи с чем самая ранняя стадия ДНеф может быть не диагностирована. Эта стадия является единственно обратимой при назначении патогенетической терапии.

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, амилоидоз и пр.).

Лечение. Профилактика развития и лечение ДНеф базируются на оптимизации углеводного обмена с использованием гипогликемизирующих препаратов с учетом СКФ, поддержание нормальных показателей АД (менее 130/80 мм рт. ст.), нормализацию липидного профиля крови (статины, фибраты с учетом СКФ), отказ от курения, исключение или минимизация использования потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов.

Потребление соли менее 3 г/сут необходимо для адекватного контроля АД, повышения эффективности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). Для профилактики синдрома нарушенного питания потребление белка должно быть не менее 0,6–0,8 г/кг/сут (умеренно малобелковая диета). Более строгое ограничение белка (до уровня менее 0,3 г/кг/сут) предполагает прием препаратов незаменимых аминокислот и регулярный контроль питательного статуса. Выявленная микроальбуминурия требует активного лечения. Оно заключается в назначении патогенетических препаратов (ИАПФ или БРА), которые необходимо принимать в обязательном порядке при любой стадии ДНеф (при выявлении микроальбуминурии, протеинурии или ХБП 4–5-й степени), поскольку их назначение на стадии микроальбуминурии даже при нормальных значениях системного АД позволяет предупредить появление протеинурии; а на стадии протеинурии замедляет развитие ХБП 4–5-й степени и продлевает додиализный период на 4–5 лет. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важнейшей в терапии ДНеф, обеспечивая основной рено- и кардиопротективный эффект.

Необходимо помнить: при ДНеф возможно развитие феномена Дана – Зуброда, который заключается в том, что при прогрессировании уменьшение СКФ уровень гликемии снижается, что требует коррекции доз назначаемых препаратов.

Лечение ХБП 5-й степени предполагает: адекватную компенсацию углеводного обмена (рекомендуется перевод на ИТ или использование ингибиторов ДПП-4, что обусловлено метаболизмом большинства оральных гипогликемизирующих препаратов); рациональное питание и водный режим (белок – 0,6–0,3 г/кг/сут, в том числе 50% животного белка, ограничение употребления соли, калия и фосфора); коррекцию дислипидемии, АГ, симптоматической анемии; почечно-заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) при СКФ менее 15 мл/мин.

Профилактика заключается в метаболическом контроле СД, начиная с дебюта заболевания, своевременной диагностике диабетического поражения почек (обязательный скрининг пациентов на наличие микроальбуминурии) и назначении патогенетической терапии ДНеф, основанной на применении ИАПФ или БРА.

4.9.4. Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДН) – позднее осложнение СД с наличием симптомов и (или) признаков поражения периферической нервной системы при исключении прочих причин, которое приводит к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и смерти. Распространенность ДН варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев от 50 до 100%.

Этиология и патогенез. Известно, что повреждение нервов – это результат воздействия многих факторов: метаболических, нейрососудистых, аутоиммунных, механического повреждения нервов, генетических особенностей метаболизма, однако пусковым фактором развития ДН является гипергликемия. Среди возможных механизмов повреждения четыре метаболические гипотезы доказаны клиническими испытаниями: активация полиолового пути; активация гексозаминового пути; активация протеинкиназы С, опосредованная повышением синтеза диацилглицерола; внутри- и внеклеточное образование конечных продуктов гликирования.

С учетом широкого спектра изменений в нервных волокнах, происходящих при СД, предложены различные классификации синдромов поражения периферической нервной системы. Одной из наиболее часто используемой в клинической практике является классификация, предложенная Р.К.Thomas (1997) и модифицированная А.Ж.М. Boulton (2005) и R.S. Veaser (2005), согласно которой различают:

1) генерализованные симметричные полинейропатии – острая сенсомоторная, хроническая сенсорная, сенсомоторная (мелких волокон, крупных волокон), автономная, медикаментозно обусловленная;

2) фокальные и мультифокальные нейропатии – краниальная, туловищная монойропатия, фокальная тоннельная нейропатия конечностей, проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия).

Клиническая картина. Дистальная симметричная сенсомоторная ДН – наиболее частый вариант поражения периферической нервной системы при СД. Клинические признаки дистальной сенсомоторной ДН нижних конечностей: сухость, шелушение кожи, покраснение подошвенной части стопы, повышенная влажность и отечность стоп, чувство жжения, покалывания в конечностях, зябкость, похолодание, онемение, гипестезия, судороги в икроножных мышцах (ночью или после интенсивной физической нагрузки). Наиболее патогномичным признаком дистальной ДН является болевой синдром (боль тупая, диффузная, тянущая или жгучая в симметричных участках конечностей, усиливающаяся при соприкосновении с одеждой или постельным бельем, локализуется чаще в дистальных отделах конечностей, сначала возникает в состоянии покоя, ночью, рано утром, затем приобретает постоянный характер и достигает значительной интенсивности, часто сопровождаясь депрессией, нарушением сна и аппетита). Дифференциально-диагностический критерий полинейропатических болей – их стихание после физической нагрузки (в отличие от болей при поражении периферических сосудов). Неблагоприятным прогностическим признаком является регресс болевого синдрома при отсутствии лечения ДН и компенсации СД. При обследовании выявляются различные нарушения чувствительности (болевого, тактильной, температурной, вибрационной) в виде гипестезией и гиперестезией по типу «носков» и «перчаток», снижение сухожильных и периостальных рефлексов (ахилловых, а затем коленных).

Более редкими формами ДН являются:

- острая сенсорная нейропатия «инсулиновый неврит» – обратимое неврологическое нарушение, развивающееся при резком изменении показателей гликемии; проявляется тяжелой жгучей болью в конечностях;
- фокальные и мультифокальные нейропатии – типично поражение III, IV, VI, VII пар черепно-мозговых нервов, диабетическая радикулонейропатия (вероятный механизм возникновения – обструкция сосуда, кровоснабжающего участок пораженного нерва);
- тоннельные синдромы конечностей, наиболее частый вариант – тоннельная нейропатия запястного канала (сдавление срединного нерва поперечной связкой запястья);
- проксимальная моторная ДН (диабетическая амиотрофия, проксимальная нейропатия, диабетическая нейропатическая кахексия) – боли в ногах, чаще односторонние, сопрово-

ждающиеся атрофией мышц бедра, снижением ИМТ, мышечными фасцикуляциями, спонтанными и (или) провоцируемыми перкуссией мышцы.

Редким проявлением ДН является автономная вегетативная нейропатия, основные клинические характеристики которой представлены в табл. 4.22.

Таблица 4.22. Клиническая классификация диабетической автономной нейропатии (P. Kempler, 2002)

Форма	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, АГ, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза, диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеочников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушения состояния зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия

Диагноз и дифференциальный диагноз. Проведение скрининга ДН необходимо у всех пациентов с СД1 через 5 лет после выявления заболевания и с СД2 при постановке диагноза, затем ежегодно. Диагностика ДН включает оценку жалоб, анамнестических данных, клинических проявлений, неврологический осмотр, проведение и оценку функциональных тестов для диагностики автономной нейропатии, при необходимости – использование более точных инструментальных методов исследования (электромиография, биопсия кожи, биопсия икроножного нерва, МРТ) для исключения других форм нейропатии.

Для оценки выраженности сенсомоторной ДН используют шкалы оценки симптомов нейропатии (шкала нейропатического симптоматического счета, табл. 4.23) и выявляемых при осмотре признаков ДН (шкала нейропатического дисфункционального счета, табл. 4.24) .

Таблица 4.23. Шкала нейропатического симптоматического счета

Вопросы к пациенту	Симптомы		
	Нет	Есть	Усиливаются ночью
Ощущаете ли вы:			
онемение, жжение, покалывание	0	1	2
ноющую боль	0	1	2
судороги	0	1	2
Сумма баллов			
Критерии оценки: 0 баллов – при отсутствии симптомов; 1 балл – при наличии симптомов; 2 балла – при усилении симптомов ночью. Максимальная сумма (6 баллов) свидетельствует о наличии выраженных симптомов нейропатии			

Неврологическое обследование включает определение вибрационной (с помощью неврологического камертона или биотензиометра в стандартных точках: основание большого пальца и внутренняя лодыжка), температурной (путем чередования прикосновений теплого и холодного предметов к соседним областям большого пальца, тыла стопы, внутренней лодыжки, голени и колена), болевой (с помощью тупой иглы либо (при наличии) специальных приборов (Neuropen, Pinwheel)), тактильной чувствительности (с помощью 10 г моно-

Таблица 4.24. Шкала нейропатического дисфункционального счета (НДС)

Исследование рефлексов				
Рефлекс	Правая конечность, баллы	Левая конечность, баллы	Сумма баллов по четырем рефлексам	
Коленный				<input checked="" type="checkbox"/>
Ахиллов				
Критерии оценки рефлексов: норма – 0 баллов, снижены – 1 балл, отсутствуют – 2 балла				
Исследование чувствительности				
Тактильная				<input checked="" type="checkbox"/>
Болевая				<input checked="" type="checkbox"/>
Температурная				<input checked="" type="checkbox"/>
Критерии оценки – уровень распространения поражения: норма – 0 баллов, нарушена до основания пальцев стопы – 1 балл, до середины стопы – 2 балла, до лодыжек – 3 балла, до середины голени – 4 балла, до колена – 5 баллов				
Исследование вибрационной чувствительности				
Вибрационная чувствительность на I пальце стопы, условные единицы				<input checked="" type="checkbox"/>
Алгоритм оценки вибрационной чувствительности, исследованной с помощью камертона, в баллах НДС				
Вибрационная чувствительность на I пальце стопы, условные единицы	Более 7	6–5	0–4	0
Балл НДС	0	1	2	3
			4	5

З а к л ю ч е н и е: значение НДС (сумма результатов в рамках) <input checked="" type="checkbox"/> баллов	
0–4 балла	Норма
5–13 баллов	Умеренная нейропатия
14–25 баллов	Выраженная нейропатия: группа риска язвенно-некротического поражения и остеоартропатии
Критерии оценки: от 0 до 4 баллов свидетельствует об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной ДН; от 5 до 13 баллов соответствует умеренно выраженной ДН; 14 баллов и более – выраженной периферической полинейропатии	

филамента (5,07 Semmes – Weinstein) касанием подошвенной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы, V плюсневой кости) и сухожильных рефлексов. Указанные методы характеризуются технической простотой, небольшими затратами времени и труда исследователя, поэтому они широко применяются в клинической практике для ранней диагностики ДН.

Диагностика изменений в автономной нервной системе проводится на основании функциональных тестов (табл. 4.25).

Таблица 4.25. Диагностические тесты оценки изменений в автономной нервной системе

Форма	Методы обследования
Кардиоваскулярная форма	Проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании, отношение максимального RR к минимальному RR < 1,2); измерение ЧСС при глубоком дыхании (отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и урежения его на выдохе); синдром ортостатической гипотонии (снижение АД > 30 мм рт. ст. при перемене положения тела пациента с горизонтального на вертикальное); исследование variability ритма сердца – холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между максимальной и минимальной ЧСС в течение суток менее 14 уд/мин); суточный мониторинг АД (отсутствие ночного снижения АД)
Респираторная форма	Определение жизненной емкости легких (метод неспецифичен)
Гастроинтестинальная форма	УЗИ органов брюшной полости, электрогастрография, гастрохромоскопия, исследование ферментативной функции ЖКТ, контрастные методы исследования по показаниям, ФГДС и колоноскопия (диагностика методом исключения)
Урогенитальная форма	Урофлоуметрия, УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи), цистоскопия, внутривенная пиелография, дуплексное сканирование сосудов полового члена (диагностика методом исключения)
Оценка зрачкового рефлекса	Исследование зрачкового цикла, поляроидное фотографирование зрачка с электронной вспышкой, инфракрасная телевизионная пупиллометрия
Нераспознаваемая гипогликемия	Анализ дневника самоконтроля гликемии

Электронейромиография является наиболее точным неинвазивным методом диагностики поражений нервных волокон,

позволяющим объективно определить наиболее ранние признаки ДН, уровень поражения нервно-мышечного аппарата, топику поражения, характер и степень поражения нервных волокон. Показания: отсутствие жалоб и клинических признаков дистальной ДН при осмотре, острый болевой синдром в конечностях, выраженная боль в области бедра, сопровождающаяся атрофией мышц, необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Лечение. Важнейшим фактором профилактики развития и прогрессирования ДН является стойкая компенсация СД. Патогенетическое лечение ДН включает использование витаминов группы В: В₁ (оптимально – бенфотиамина), В₆, В₁₂; антиоксиданта альфа-липоевой кислоты; депротеинизированных гемодериватов, получаемых из крови телят; статинов и фибратов. Из средств симптоматической терапии для купирования болей наиболее часто применяются антидепрессанты и антиконвульсанты. Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДН не рекомендуются. Препараты выбора – трициклические антидепрессанты (активация нисходящих супраспинальных серотонин- и норадреналинергических антиноцицептивных систем за счет нарушения обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам), которые вызывают меньше побочных действий, но оказывают менее отчетливый противоболевой эффект. Среди антиконвульсантов наиболее признанными средствами для фармакотерапии нейропатической боли при ДН является габапентин – структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты, уменьшающий высвобождение главных медиаторов боли (глутамата, норадреналина и субстанция Р) перевозбужденными нейронами, что сопровождается редукцией болевого синдрома), а также прегабалин, эффективность которого выше. Кроме того, у пациентов с невропатическими болевыми синдромами возможно применение местных анестетиков (лидокаин, капсаицин в виде гелей, мазей, пластырей), методов игло- и рефлексотерапии.

Лечение диабетической автономной нейропатии включает компенсацию СД, патогенетическую терапию (антиоксиданты, витамины, метаболические средства) и симптоматиче-

скую терапию в соответствии с рекомендациями врачей других специальностей (кардиолога, гастроэнтеролога, уролога и др.).

Наиболее перспективным и экономичным для национального здравоохранения направлением в развитии современной диабетологической помощи является профилактика ДН, которая заключается в метаболическом контроле СД, начиная с дебюта заболевания, своевременной диагностике и раннем патогенетическом лечении.

5. ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. Инсулинома

Инсулинома (инсулома, органический гиперинсулинизм, органическая гипогликемия, гипогликемическая болезнь, спонтанная гипогликемия, инсулин-секретирующая опухоль Харриса) – чаще доброкачественная ортоэндокринная опухоль (апудома) β -клеток островков Лангерганса либо опухоль ectopической локализации, которая автономно производит в избытке инсулин и его предшественники (проинсулин, С-пептид) независимо от уровня гликемии, что обуславливает гипогликемические состояния. В основе клинических проявлений лежит гиперинсулинизм – повторно возникающие гипогликемии, приводящие к судорожным припадкам и органическим изменениям головного мозга.

Частота инсулиномы – 1 на 900–1000 вскрытий. При жизни диагностируется редко. Частота выявления новых случаев – 1 на 1млн человек в год.

Гипогликемия – синдром, развивающийся при снижении уровня глюкозы в крови ниже 3,8 ммоль/л (80 мг/дл). Гипогликемия до 3 ммоль/л (50–70 мг/дл) вызывает нервозность, тремор, потливость, тревогу, чувство голода и гиперсекрецию глюкагона и катехоламинов.

Этиология и патогенез. Этиология инсулиномы точно не установлена. Важную роль играют соматические мутации.

Ведущее звено в патогенезе – истинный гиперинсулинизм с резкой гипогликемией и недостаточным снабжением глюкозой головного мозга. Ее нехватка вызывает выраженный энергодифицит мозга с клиникой нарушения поляризации плазматических мембран нейронов, что приводит к ряду расстройств нервной системы в определенной последовательности (кора мозга, подкорковые структуры, средний мозг, продолговатый мозг) вплоть до гипогликемической комы.

Быстрое снижение гликемии вызывает чувство голода и активирует контринсулярные гормоны (адреналин, глюкагон, кортизон, соматостатин). При этом компенсаторно возникает тревога, внутренняя дрожь, тахикардия, потливость,

общая слабость. Далее снижается чувствительность, появляются дезориентация и галлюцинации. При гликемии в 2,5–3 ммоль/л (30–50 мг/дл) ограничение продукции АТФ в нейронах ведет к снижению активности калий-натриевого и кальций-магниевого насосов, утрате ионных градиентов, деполаризации клеток мозга и появлению клонических судорог. Приступы голода приводят к перееданию углеводов и ожирению, а ожирение способствует гиперинсулинизму, в результате чего возникает порочный круг. Инсулиномы классифицируются указанным ниже образом.

По морфологии:

- доброкачественные – паренхиматозная, фиброзная, смешанная;

- злокачественные карциномы (10–30% случаев).

По течению:

- период предвестников (или первого приступа);

- компенсация;

- субкомпенсация;

- декомпенсация.

Морфологически инсулинома представляет собой узел размером от 0,3 до 7 см с локализацией чаще в хвосте поджелудочной железы под капсулой. Инсулинома в поджелудочной железе обычно доброкачественная, солидная, одиночная. Возможна ее эктопическая локализация (кишечные, печеночные и иные апудомы). Изредка причиной органического гиперинсулинизма бывает диффузная гиперплазия β -клеток островков. Имеются сообщения об инсулиномах, возникших из энтерохромаффинных клеток кишечника. В 10% случаев гиперинсулинемия является компонентом синдрома МЭН-1.

Клиническая картина. Инсулинома проявляется в виде спонтанных гипогликемий, которые провоцируются физическими нагрузками, голодом или активным потреблением рафинированных углеводов. Пациенты жалуются на частые головные боли типа мигрени, чувство голода, двоение в глазах, онемение губ или больших пальцев рук и ног, прибавку массы тела или (реже) на похудание. Приступы происходят чаще по утрам, после ночного голодания и протекают по типу возбуждения (поведение пациентов напоминает наркотическое или алкогольное опьянение с дурашливостью, агрессивностью, драчливостью) или торможения (зевота, заторможенность, сонливость, эпизоды спутанного сознания). При тяжелой гипогликемии развиваются клонические судороги, как

при эпилепсии, гиперкинезы на фоне обильной вегетативной симптоматики. При глубокой гипогликемической коме происходит недержание кала и мочи, наблюдаются патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, орального автоматизма. После приступов гипогликемии возникает ретроградная амнезия. Может развиваться гипогликемический полиневрит. В межприступном периоде сохраняются симптомы, отражающие повреждающее влияние хронической гипогликемии на ЦНС: недостаточность VII и XII пар черепно-мозговых нервов по центральному типу; асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов. У некоторых больных отмечаются симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов. Нарушение высшей нервной деятельности в межприступном периоде выражается в развитии гипогликемической энцефалопатии с общей деградацией и нарушением социализации личности.

Тяжелое осложнение инсулиномы – гипогликемическая кома с характерными последствиями (снижение интеллекта, памяти, амнезия, паркинсонизм). Возможен летальный исход.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Из анамнеза удастся выявить связь возникновения приступа с приемом пищи. Развитие гипогликемии в утренние часы, а также при пропуске приема пищи, при физических и психических напряжениях, у женщин накануне менструаций говорит в пользу инсулиномы.

Наиболее информативно определение инсулина во время приступа гипогликемии. Диагноз не вызывает сомнений, если на фоне гипогликемии (при концентрации глюкозы в крови менее 1,7 ммоль/л) уровень инсулина в плазме превышает 72 пмоль/л. Определенную диагностическую ценность представляет исследование уровня С-пептида и определение коэффициента отношения уровня инсулина к уровню глюкозы (0,4 ммоль/л и выше). Для верификации диагноза используется проба с голоданием, которая проводится в условиях стационара из-за опасности развития гипогликемической комы. После последнего приема пищи в течение 72 ч на фоне полного голодания каждые 3 ч исследуют уровень гликемии. Обычно приступ возникает через 12–16 ч. При уровне глюкозы крови менее 2,5 ммоль/л и наличии симптомов гипогликемии голодание прекращают, проба считается положительной. При возникновении гипогликемии целесообразно взять кровь на ин-

сулин и записать ЭЭГ, после чего как можно скорее ввести 40%-й раствор глюкозы внутривенно. При инсулиноме во время пробы возникает классическая триада Уиппла: нейропсихические приступы с потерей сознания натошак; падение уровня глюкозы в крови ниже 2,75 ммоль/л; купирование приступов внутривенным введением или пероральным приемом глюкозы. При положительной пробе с голоданием проводят топическую диагностику инсулиномы с использованием УЗИ, КТ, МРТ, ангиографии с селективным забором крови из системы портальных вен или ПЭТ с использованием гидроски-триптофана.

Лечение и прогноз. До хирургического лечения или при отсутствии возможности для его проведения при инсулиноме назначают белково-жировую диету с дробным питанием, исключая продукты, богатые лейцином (яйца, рыбу, молочные продукты, макаронные изделия, рис, горох, орехи). В рационе ограничивают рафинированные углеводы.

Лечение эпизодов гипогликемии, обусловленной инсулиномой, проводится путем внутривенного введения 20–40%-го растворов глюкозы. В более легких случаях сахар можно принимать внутрь. При тяжелых гипогликемических кризах рекомендуется подкожное введение 1 мл 1%-го раствора адреналина, или 1 мл 5%-го раствора эфедрина, или 1 мг глюкагона.

Радикальное лечение – удаление опухоли. При расположении инсулиномы в хвосте поджелудочной железы проводят резекцию хвоста; если инсулинома расположена в теле или головке железы, то ее вылуцивают. При неоперабельных опухолях с множественными метастазами назначают диазоксид или октреотид. Эти препараты подавляют секрецию инсулина и снижают тяжесть гипогликемии. Используется химиотерапия со стрептозотоцином, обладающим селективной токсичностью по отношению к β -клеткам. Применяют также ГКС, так как они обладают контринсулярным эффектом.

При ранней диагностике и своевременном успешном хирургическом лечении прогноз благоприятный. В случае удачной операции возможна полная регрессия церебральных расстройств и нормализация ЭЭГ. Рецидивы опухоли после операции крайне редки. Иногда после нее возникают расстройства психики, желудочно-кишечные кровотечения, сахарный диабет. Без оперативного лечения прогноз неблагоприятный.

5.2. Другие опухоли эндокринной части поджелудочной железы

5.2.1. Глюкагонома

Глюкагонома – полигормональная ортоэндокринная опухоль (апудома) α -клеток островков Лангерганса либо параэндокринная опухоль, секретирующая избыточное количество глюкагона.

Описание первого клинического случая датируется 1964 г. и принадлежит М. MacGavran и соавт., однако основные признаки синдрома выделили С. Mallinson и соавт. только в 1974 г. Последним и принадлежит название «глюкагонома». Глюкагономы являются чрезвычайно редкими опухолями, составляя до 1% от всех эндокринных опухолей органов гастроэнтеропанкреатической зоны. Частота выявления новых случаев варьиабельна и колеблется от 1 до 13,5 случаев на 20 млн человек в год. Средний возраст первичной диагностики опухоли составляет 60–70 лет, мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Этиология и патогенез. Глюкагономы относятся к аденомам клеток диффузной нейроэндокринной системы. Обычно опухоли образуют и выделяют не только глюкагон, но и другие гормоны: инсулин, соматостатин, панкреатический полипептид, серотонин, гастрин, паратгормоноподобное вещество. Причины развития опухолей точно не установлены.

У большинства больных имеется крупная, солидная, одиночная α -клеточная опухоль поджелудочной железы, ее размеры колеблются от 3 до 35 см в диаметре. У 2/3 больных опухоль локализуется в хвосте поджелудочной железы, у 1/3 – экстрапанкреатически. В большинстве случаев характерен медленный рост опухоли. Макроскопически может выявляться солитарная опухоль с четкими границами, в ряде случаев имеется би- или мультифокальный рост опухоли, реже – диффузный аденоматоз. Примерно в 60–70% случаев опухоль является злокачественной; среди злокачественных глюкагоном метастазирование наблюдается у 1/2 пациентов. Наиболее характерны метастазы в печень, реже – в перипанкреатические лимфоузлы, брюшину, яичники, надпочечники и кости. На момент выявления у 60–85% больных уже имеются метастазы.

Симптомы обусловлены нерегулируемой избыточной секрецией глюкагона и включают поражения кожи (некротическая миграционная эритема), СД, анемию и потерю массы тела в связи с выраженным катаболическим процессом при опухолевой гиперглюкагонемии, которая ведет к нарушению белкового и аминокислотного обмена в органах и тканях организма.

Клиническая картина. Симптомы не специфичны, обусловлены катаболическим действием глюкагона, но в совокупности дают определенную клиническую картину. Характерны похудание с анорексией или без, кожная сыпь и кожный зуд, диарея, депрессия (30% больных), жалобы астенического плана. Диарея наблюдается у 15% пациентов и, как полагают, обусловлена действием глюкагона на слизистую оболочку тонкой кишки, вызывающего уменьшение всасывания или увеличение секреции воды и электролитов. Запоры, по всей видимости, обусловлены подавлением глюкагоновой кишечной моторики.

Поражение кожи и слизистых оболочек патогномично для глюкагономы. Часто встречается глоссит, стоматит, хейлит, мигрирующая некротическая эритема (68% пациентов). Некротическая мигрирующая эритема наиболее часто проявляется розоватыми пятнами, папулами, красными отечными бляшками, в некоторых зонах поражения имеют неправильную или кольцевидную конфигурацию с нормальным центром и эритематозными изменениями по краям. Цикл изменений продолжается от 7 до 10 дней, обострения сменяются ремиссиями и новыми обострениями в течение нескольких месяцев и даже лет – процесс весьма динамичен. Отмечается интенсивный кожный зуд.

У больных с глюкагономой наблюдаются признаки СД различной степени тяжести с эпизодами гипогликемии. Инсулинзависимый СД регистрируется примерно в 30% случаев при кетоацидозе. На глюкагоному может указывать также рецидивирующий, необъяснимый тромбоз глубоких вен (12% больных), включая эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. На поздних стадиях существования глюкагономы наблюдается преобладание инфекционных осложнений.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливается при выявлении высокого уровня глюкагона в крови. Как известно, глюкагон представлен в крови по меньшей мере четырьмя типами с различной молекулярной массой

(тип I – 20 000 Да, тип II (проглюкагоноподобный) – 9000, тип III – 35 000, тип IV – менее 3500 Да). У здоровых лиц преобладают типы I и III, а при синдроме глюкагономы – тип I и особенно II. Биологическая активность проглюкагона – не более 1/3 активности нормального глюкагона типа III. Возможно, именно присутствие проглюкагона является необходимым для появления типичных кожных изменений. Содержание глюкагона в плазме здоровых лиц составляет от 50 до 150 пг/мл, а верхняя граница может достигать 175–200 пг/мл. Диагностическое значение имеет содержание глюкагона более 500 пг/мл.

В большинстве случаев глюкагоном в плазме крови значительно повышен уровень панкреатического полипептида, у некоторых больных повышен уровень гастрина, серотонина, вазоактивного интестинального полипептида (ВИП), иногда АКТГ. Часто наблюдается нормохромная, нормоцитарная анемия с синдромом ускоренной СОЭ, гипохолестеринемия, гипотриглицеридемия, гипергликемия разной степени выраженности.

Локализация глюкагономы может быть установлена с помощью УЗИ, КТ, МРТ, селективной ангиографии (так как глюкагономы высоковаскуляризованы).

Дифференциальная диагностика проводится для определения причины мигрирующей некролитической эритемы (пузырчатка, синдром Лайелла, энтеропатический акродерматит, медикаментозные поражения кожи и др.), синдрома гипер- и гипогликемии. Мигрирующая некролитическая эритема и высокий уровень глюкагона в крови могут наблюдаться у пациентов с белково-энергетической недостаточностью, например при муковисцидозе.

Лечение и прогноз. Существует специализированное и симптоматическое лечение. Симптоматическое лечение заключается в стабилизации индекса массы тела, редукции клинико-лабораторных проявлений белково-энергетической недостаточности и анемии, стабилизации СД, улучшении состояния кожи, профилактике венозных тромбозов и тромбэмболических осложнений, улучшении качества жизни. Применяются витаминно-минеральные антиоксидантные комплексы, в первую очередь с цинком.

Специализированное лечение включает синтетический аналог соматостатина (октреотид) и диазоксид. Эти препараты обладают выраженным тормозящим эффектом на высво-

бождение глюкагона опухолью. Данная терапия применяется в качестве предоперационной подготовки, а у пациентов, которым невозможно провести радикальное оперативное лечение, а также при неэффективной химиотерапии.

Примерно у 2/3 пациентов с синдромом глюкагономы к моменту постановки диагноза имеется злокачественная опухоль с отдаленными метастазами. Тем не менее этим пациентам показано хирургическое лечение в объеме первичной циторедуктивной операции с целью максимально возможного удаления опухоли, включая и метастазы.

Наиболее эффективный препарат для химиотерапии при далеко зашедшем заболевании – диметилтриазенилимидазолкарбоксамид. Как правило, химиотерапия не эффективна при лечении глюкагоном, так как опухоль по своей природе является вялотекущей, высокодифференцированной и малочувствительной к химиопрепаратам.

Прогноз относительно благоприятный, особенно при отсутствии отдаленного метастазирования. Пятилетняя выживаемость адекватно не может быть оценена ввиду редкой встречаемости опухоли.

5.2.2. Гастронома

Гастронома – доброкачественная или злокачественная опухоль, секретирующая гастрин в избыточных количествах. Избыток гастрина стимулирует обкладочные клетки желудка, что приводит к гиперхлоргидрии, изъязвлению слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки.

В 1955 г. R.M. Zollinger и E.H. Ellison была описана триада симптомов: выраженная гипергастринемия, гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками желудка и рецидивирующие пептические язвы верхних отделов ЖКТ, которая была названа *синдромом Золлингера – Эллисона (СЗЭ)*. Согласно статистическим данным, распространенность СЗЭ составляет от 0,1 до 4 на 1 млн населения. У большинства больных (около 80%) опухоли располагаются в так называемом «треугольнике гастрином», который образуют поджелудочная железа (тело и хвост), двенадцатиперстная кишка и место соединения пузырного и общего печеночных протоков. В 80% случаев опухоль расположена в поджелудочной железе, значительно реже – в стенке двенадцатиперстной кишки (15%)

и антральном отделе желудка, крайне редко (5%) – в других органах (ворота селезенки, сальник, яичники, билиарная система). У 80% больных СЗЭ имеются изолированные (спорадические) гастриномы, у 20% гастринома является компонентом синдрома МЭН-1 (синдром Вермера). Опухоли могут быть единичными или (чаще) множественными, размером от 2 до 20 мм, в 45–70% случаев – злокачественными. Обычно злокачественные гастриномы растут медленно, метастазируют в регионарные лимфатические узлы, печень, селезенку, кости, а также в брюшину, кожу, средостение. Основные морфологические проявления малигнизации – клеточная анаплазия с многочисленными митозами, прорастание элементами опухоли ее капсулы и окружающих тканей, инфильтрирующий рост новообразования по кровеносным и лимфатическим сосудам. Несомненным критерием злокачественной метаплазии служит наличие метастазов.

Гастриномы относятся к аденомам клеток нейроэндокринной системы (клетки Кульчицкого) и обычно образуют и выделяют не только гастрин, но и другие гормоны: панкреатический полипептид, соматостатин, АКТГ, глюкагон, инсулин, ВИП, но чаще всего действие этих веществ клинически не проявляется.

Гастринома встречается у 1% больных с пептическими язвами. Частота новых случаев составляет 0,5 на 1 млн в год, чаще (60%) страдают мужчины.

Этиология и патогенез. В норме секреция гастрина регулируется по принципу отрицательной обратной связи: выделение соляной кислоты ингибирует работу G-клеток антрального отдела желудка, которые секретируют гастрин. В основе патогенеза СЗЭ лежит неконтролируемая продукция гастрина опухолью. Гипергастринемия приводит к гиперстимуляции париетальных клеток и значительному увеличению продукции соляной кислоты, которая обуславливает формирование множественных рецидивирующих пептических язв. Патогенез диареи связан с поступлением в тощую кишку значительного количества кислого содержимого с последующим усилением моторики тонкой кишки и развитием в ней воспаления, увеличением секреции ионов калия и замедлением всасывания воды в кишечнике за счет непосредственного действия гастрина, вторичной гиперсекрецией панкреатических бикарбонатов. При низком значении рН происходит инактивация липазы и преципитация желчных солей, в результате чего сни-

жается всасывание жиров и моноглицеридов, возникает стеаторея, отмечается похудание.

Клиническая картина. Тяжесть клинических проявлений определяется уровнем гастрина, связана с избыточной выработкой соляной кислоты и варьирует от бессимптомной язвы двенадцатиперстной кишки до острой прободной язвы. Клинические проявления могут отличаться от проявлений обычной язвенной болезни характерными упорными болями в животе, плохо поддающимися обычной противовоспалительной терапии. Язвы часто рецидивируют, развиваются осложнения (кровотечение, перфорация, стенозирование). Примерно у половины пациентов возникает эзофагит.

Для гастриномы характерно сочетание тяжелых язвенных процессов в желудке с диареей, которая встречается у 30–65% пациентов. При этом у 25–40% поносы являются первым симптомом, а у 20% она может быть единственным проявлением заболевания. При наличии злокачественной гастриномы обнаруживаются метастазы и симптомы злокачественного процесса.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Это заболевание необходимо исключать у всех пациентов с тяжелым эзофагитом, а также с трудно рубцующимися, часто рецидивирующими язвами, диареей неясного происхождения, похуданием. Заподозрить наличие гастриномы у больных язвенной болезнью можно на основании очень высоких показателей секреции соляной кислоты в базальных условиях и отсутствия заметного увеличения кислотной продукции после стимуляции секреции. Наиболее информативным в диагностике СЗЭ является увеличение базальной продукции соляной кислоты: при интактном желудке – более 15 ммоль/ч, а при резецированном – более 5 ммоль/ч. Значение более 15 ммоль/ч встречается лишь у 10% пациентов, страдающих язвенной болезнью, в то время как при СЗЭ – у 90%. Другим характерным признаком является то, что при СЗЭ базальная продукция соляной кислоты составляет 60% и более от максимальной. Однако высокое кислотообразование и небольшой разрыв между базальной и максимальной продукцией соляной кислоты могут наблюдаться у больных язвенной болезнью и здоровых лиц.

Важную роль играет определение концентрации гастрин в сыворотке, которая, как правило, оказывается повышенной в 5–30 раз. Диагностическим значимым для СЗЭ считается уровень гастрин более 250 пг/мл, безусловным –

более 1000 г/мл. Уровень гастрина должен исследоваться в динамике.

В тех случаях, когда наблюдается высокая желудочная секреция, но уровень гастрина сыворотки находится в пределах 100–1000 пг/мл, диагноз гастриномы должен быть подтвержден с помощью провокационных тестов:

- проба с секретинном – внутривенно струйно вводят Каби-секретин в дозе 2 ЕД/кг/ч; уровень гастрина измеряют дважды (до инъекции и после нее) или каждые 5 мин в течение 30 мин;

- проба с кальцием – 10%-й раствор глюконата кальция вводят внутривенно в течение 3 ч в дозе 5 мг/кг/ч. Гастрин определяют до введения кальция и через каждые 30 мин в течение 4 ч. Проба с кальцием более опасна, чем проба с введением секретина, поэтому ее не рекомендуют проводить в качестве первичного теста;

- проба со стандартным завтраком – активность гастрина определяют натощак и каждые 15 мин в течение 1,5 ч после еды.

Для СЗЭ характерно резкое повышение содержания гастрина после введения раствора кальция, парадоксальное повышение после инъекции секретина, а после пробного завтрака не происходит повышения гастрина более чем на 50%. Наибольшее диагностическое значение имеет проба с секретинном. Она положительна у 87% больных СЗЭ. Показанием для проведения пробы с кальцием является отрицательный результат секретинной пробы (13% пациентов с СЗЭ). К сожалению, проба с кальцием позволяет дополнительно выявить лишь 4% больных с гастриномами. Таким образом, у 9% пациентов с СЗЭ оказываются отрицательными обе провокационные пробы.

Повышение уровня сывороточного гастрина может наблюдаться при пернициозной анемии, хроническом атрофическом гастрите, феохромоцитоме, ХБП, после обширной резекции тонкой кишки. Иногда (менее 1% случаев) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки может наблюдаться гипергастринемия вследствие гиперфункции и (или) гиперплазии G-клеток антрального отдела желудка. В этом случае при проведении биопсии обнаруживают повышенное содержание гастрина в слизистой оболочке антрального отдела.

Точным методом распознавания СЗЭ считают чреспеченочную селективную ангиографию с забором крови из панкреатических вен и определением в ней содержания гастрина.

Сложной задачей является установление локализации гастриномы. Это связано с небольшими ее размерами. Опухоль размером менее 1 см может быть злокачественной и давать метастазы в регионарные лимфатические узлы, печень, хотя трудности возникают с обнаружением опухоли размерами менее 1 см.

Алгоритм обследования пациента для выявления локализации гастриномы включает УЗИ и КТ органов брюшной полости, ангиографию печени (поджелудочной железы), ПЭТ с использованием гидрокситриптофана. Помимо этого, проведение эндоскопического УЗИ, трансиллюминации во время диагностической лапаротомии и интраоперационного ультразвука позволяет обнаружить 80% опухолей размером от 1 см и более, располагающихся в треугольнике гастрином. Сканирование скелета дает возможность выявить метастазы в кости.

Для выбора правильной лечебной тактики принципиально важно определить, является ли гастринома изолированной или она существует в рамках синдрома МЭН-1. В последнем случае у большинства больных отягощен семейный анамнез, сначала возникает ГПТ и лишь затем – гастринома. Однако описаны пациенты, у которых признаки ГПТ возникли через годы после появления развернутой клинической картины СЗЭ.

Дифференциальная диагностика проводится с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и с симптоматическими язвами. Секреторная диарея может развиваться и при медулярном раке ЩЖ вследствие повышенной выработки кальцитонина.

Лечение и прогноз. Лечение складывается из устранения эффектов избытка гастрина и собственно противоопухолевой терапии. Подавление секреции соляной кислоты с помощью H_2 -блокаторов и ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы в большинстве случаев позволяет избежать резекции желудка. Дозы этих препаратов должны быть в 2–5 раз выше, чем при лечении язвенной болезни. Ингибиторы протонной помпы (омепразол и лансопризол), которые блокируют конечный этап секреции соляной кислоты, оказывают более мощное и продолжительное антисекреторное действие по сравнению с H_2 -блокаторами, их применение не требует повышения суточной дозы с течением времени в отличие от H_2 -блокаторов. Более того, нередко доза может быть несколько снижена. Поэтому в настоящее время блокаторы H_2 -рецепторов применяют лишь

для внутривенного введения во время хирургических вмешательств, в послеоперационном периоде и при невозможности приема других препаратов. Консервативную антисекреторную терапию проводят под контролем ФГДС и исследования желудочной секреции до полного купирования болевого синдрома и рубцевания язв.

Поскольку гастриномы из G-клеток растут медленно и далеко не всегда метастазируют, рекомендуется начинать с медикаментозного лечения противоопухолевыми препаратами. В ряде случаев эффективны препараты интерферона- α . При неоперабельной опухоли проводят химиотерапию, гормональную терапию, эмболизацию печеночной артерии, которая позволяет уменьшить массу опухолевых клеток в печени и облегчает боль.

Хирургическое лечение показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии, наличии операбельной опухоли установленной локализации, отсутствии метастазов, МЭН-1. При солитарной доброкачественной гастриноме показана энуклеация опухоли. Радикальная операция возможна у 15–20% пациентов, особенно при небольших опухолях и их локализации вне поджелудочной железы. Перед операцией определяют локализацию и размер первичной опухоли, исключают метастазы. После проведения частичной резекции желудка или ваготомии у пациентов наблюдают более тяжелое течение СЗЭ.

При МЭН-1 гастриномы обычно доброкачественные и не требуют хирургического лечения. В случае необходимости хирургического вмешательства при сопутствующем ГПТ следует сначала выполнить резекцию ПЩЖ: устранение гиперкальциемии во многих случаях облегчает нормализацию желудочной секреции медикаментозными средствами.

Частота осложнений и летальность зависят в основном от скорости роста и метастазирования гастриномы, поскольку эффекты гастрин хорошо поддаются медикаментозному лечению.

Пятилетняя выживаемость среди пациентов с радикально резецированными гастриномами составляет 90%, среди всех больных с гастриномами – 60–80%, десятилетняя – 30%. При обнаружении метастазов пятилетняя выживаемость снижается до 20–50%. Причиной смерти в 60% случаев является опухолевая прогрессия.

5.2.3. Випома

Випома (синдром Вернера – Моррисона, панкреатическая холера, *WDHA-синдром* – от английских слов Watery, Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) – опухоль диффузной нейроэндокринной системы, продуцирующая избыточное количество ВИП. В 90% случаев опухоль локализуется в поджелудочной железе, в 10% – имеет внепанкреатическую локализацию (в области симпатического ствола). Приблизительно в 50% случаев опухоль является злокачественной.

В 1958 г. С.Б. Вернер и Ф.Р. Моррисон описали синдром водной диареи у больного с не- β -клеточной опухолью поджелудочной железы. Прежде это заболевание являлось вариантом СЗЭ, его атипичной безязвенной формой с гипокалиемией. Дальнейшие исследования показали, что причиной клинических проявлений в этих случаях является секреция не гастрина, как у больных с язвенным синдромом, а ВИП.

Этиология и патогенез. Более 70% випом – крупные злокачественные медленно растущие опухоли, локализующиеся в теле и хвосте поджелудочной железы. У 60% пациентов к моменту выявления опухоли имеются печеночные метастазы, у 20% симптомокомплекс может быть результатом диффузной гиперплазии островкового аппарата. У 5% больных випома является составной частью синдрома МЭН. Около 10–15% випом исходят из энтерохромаффинных клеток кишечника. Редко клиническая картина, свойственная випоме, наблюдается при ганглионейробластоме, мастоцитоме, феохромоцитоме и мелкоклеточном раке бронхов.

Избыточная секреция ВИП стимулирует выраженную экскрецию тонкой кишкой и поджелудочной железой жидкости и электролитов, которые не успевают всасываться в толстой кишке. Потеря калия, бикарбонатов и магния способствует развитию ацидоза, выраженной слабости и тетанических судорог. Вследствие дегидратации и гипокалиемической нефропатии возникает азотемия. При исследовании желудочного сока выявляется ахлоргидрия, обусловленная тормозящим действием ВИП на секрецию соляной кислоты. Массивная потеря электролитов (ионов калия, натрия, бикарбонатов) может обусловить возникновение мышечной слабости, кардиомиопатии, признаков поражения почек, психических нарушений.

Клиническая картина. Клиническая картина обусловлена избытком ВИП и (в меньшей степени) избытком простагландинов, которые могут секретироваться как самой опухолью, так и другими клетками под влиянием ВИП. Основные клинические проявления випомы называют панкреатической холерой. Эти проявления включают водянистый жидкий стул (до 3 л/сут), гипокалиемию, метаболический ацидоз, гипо- или ахлоргидрию, ХБП.

Водная диарея является основным клиническим симптомом випомы, объем каловых масс составляет от 1 до 7 л/сут и более. При этом одновременно с водой теряются натрий и калий. Развивается тяжелая дегидратация, потеря массы тела, гипокалиемия. Выраженность диареи при голодании не уменьшается. У 25–30% больных возникают приливы крови и приступообразное покраснение лица (вследствие вазодилатирующего эффекта ВИП). Характерна тенденция к снижению АД, возможна выраженная артериальная гипотензия. Возникает прогрессирующая слабость, судорожный синдром. У половины пациентов отмечается гипергликемия, предиабет, обусловленный гипокалиемией и усилением под действием ВИП гликогенолиза в печени. Заболевание протекает с периодами ремиссии и обострения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз випомы устанавливается методом исключения. Программа обследования включает: копрологический анализ – копроцитограмму, измерения объема стула за сутки; биохимический анализ крови с определением содержания натрия, калия, хлора, кальция, магния, глюкозы, общего белка и белковых фракций, АЛТ и АСТ; исследование желудочной секреции; пробу с голоданием в течение 3 дней, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, определение содержания в крови ВИП; КТ, МРТ или ПЭТ поджелудочной железы (випомы обычно большие, поэтому хорошо выявляются при КТ).

Диагностические критерии випомы:

- длительность диареи не менее 3 недель;
- ежедневный объем стула не менее 700 мл, или 700 г;
- высокое содержание ВИП в крови;
- гипо- или ахлоргидрия желудочного сока;
- отсутствие снижения суточного объема стула менее 0,5 л после трехдневного голодания (во время голодания потерю воды и электролитов необходимо восполнять внутривенным

введением изотонического раствора поваренной соли и электролитов);

- обнаружение опухоли поджелудочной железы с помощью УЗИ, КТ, МРТ или ПЭТ с использованием гидроскитриптофана.

Уровни ВИП в крови, превышающие 80 пмоль/л, должны настораживать в отношении опухолевой природы заболевания. Диагноз випомы достоверен при обнаружении высокого уровня ВИП в плазме у пациента с объемом испражнений не менее 1 л/сут. При сочетании випомы с печеночной недостаточностью и ишемией кишечника уровень ВИП в плазме может быть не очень высоким.

Дифференциальная диагностика проводится для исключения других причин секреторной диареи (кишечные инфекции, виллезная аденома, медуллярный рак щитовидной железы, системный мастоцитоз и др.).

Лечение и прогноз. Заключается в удалении опухоли. Медикаментозная и предоперационная терапия состоит в массивном переливании жидкости и электролитов, иногда используются ГКС. Химиотерапия при злокачественной метастазирующей випоме проводится с помощью стрептозотоцина (вызывает ремиссию процесса у 50% пациентов).

При невозможности радикального удаления випомы проводится длительная терапия синтетическими аналогами соматостатина (октреотид в дозе 100–150 мкг подкожно каждые 8 ч). При недостаточной эффективности дозу повышают до 200–500 мкг 3 раза в сутки подкожно.

Хирургическое лечение эффективно только при радикальном удалении всей функционирующей опухолевой ткани, что удается далеко не всегда. В отсутствие опухоли при явных клинико-лабораторных проявлениях заболевания рекомендуется дистальная резекция поджелудочной железы

Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный.

6. ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

6.1. Синдром гипокортицизма

Синдром гипокортицизма (болезнь Аддисона, первичная, или хроническая, адренкортикальная недостаточность) – заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников при их повреждении или нарушении гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Этиология и патогенез. С учетом патогенеза нарушения адренкортикальной функции выделяют *первичный гипокортицизм* (первичное поражение надпочечников) и *центральную форму* гипокортицизма (вторичную, характеризующуюся выпадением кортикотропной функции аденогипофиза, и третичную, характеризующуюся гипоталамическими нарушениями). Описана также относительная надпочечниковая недостаточность, развивающаяся вследствие неадекватной продукции кортизола в условиях критических состояний любой этиологии.

Впервые хроническая недостаточность надпочечников была описана Т. Аддисоном в 1855 г. как следствие туберкулезного поражения надпочечников. В настоящее время развитие первичного гипокортицизма в большинстве случаев (до 70%) является следствием аутоиммунных заболеваний различного характера с вовлечением в процесс коры надпочечников, развитием аутоиммунного адреналита и последующей атрофией коры надпочечников. Наследственная предрасположенность реализуется через нарушение в системе иммунного контроля и характеризуется ассоциацией с антигенами системы гистосовместимости HLAB8, DW3, DR3, DR4, A1, нарушением иммунологической толерантности и развитием органоспецифических реакций. Тканевая специфичность определяется антигенами клеточных структур коры надпочечников, являющимися маркерами заболевания (например, образуются антитела к ключевым ферментам стероидогенеза – 21-гидроксилазе (P450c21), 17 α -гидроксилазе (P450c17) и к ферменту отщепления боковой цепи (P450scc)). При этом возможно сочетание гипокортицизма с другими аутоиммунными заболеваниями с поражением эндокринных желез (аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го и 2-го типа) и других органов и систем.

Остальные случаи вызваны деструкцией надпочечников в результате развития системных заболеваний (амилоидоз, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сифилис, кандидоз), злокачественных новообразований (метастазы рака бронхов, молочной железы, режы яичников, мозга, ЩЖ и других органов), химических воздействий (красители на основе ароматических бензольных соединений, пищевые токсины, пестициды, нитраты), геморрагических повреждений (инфаркт надпочечников или синдром Утерхауза – Фридрексена), ятрогенных влияний (двусторонняя адреналэктомия, кровоизлияния в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами, лечение гиперкортицизма ингибиторами стероидогенеза), врожденных и (или) наследственных синдромов (адренолейкодистрофия, синдром рефрактерных надпочечников, врожденная гипоплазия коры надпочечников).

Адренолейкодистрофия, или меланодермическая лейкоидистрофия, является относительно часто встречающейся формой первичного гипокортицизма (1:100 000–1:150 000 мужчин) и характеризуется наследственным поражением белого вещества ЦНС с развитием нейродегенеративных проявлений (демиелинизация).

При гистологическом исследовании в коре надпочечников выявляются атрофия паренхимы, фиброз, лимфоидная инфильтрация, преимущественно в клубочковой или пучковой зоне с уменьшением числа клеток, продуцирующих ГКС (кортизол) и минералокортикоиды (альдостерон).

Вторичный гипокортицизм развивается вследствие нарушений секреции АКТГ в гипофизе при опухолях головного мозга, после перенесенных операций, травматических повреждений мозга, при аутоиммунном гипофизите, тромбозе кавернозного синуса, после массивных кровотечений. Обычно он сочетается с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ТТГ). При длительном лечении ГКС различных заболеваний также сначала развивается вторичная недостаточность коры надпочечников с угнетением секреции кортикотропина по закону обратной связи с развитием атрофии коры надпочечников при длительной терапии.

Третичный гипокортицизм возникает при уменьшении секреции КРГ в гипоталамусе и последующем снижении секреции АКТГ гипофизом вследствие опухоли или ишемии гипоталамической области, после лучевой терапии, операций, при нервной анорексии, интоксикации.

Патогенез заболевания обусловлен дефицитом ГКС, минералокортикоидов и в меньшей степени половых гормонов (рис. 6.1). Дефицит минералокортикоидов приводит к повышенной экскреции натрия и снижению экскреции калия, в основном с мочой, но также и с потом, слюной и по ЖКТ. В результате наблюдается низкая концентрация натрия и высокая концентрация калия в плазме. Невозможность концентрации мочи в сочетании с электролитным дисбалансом приводит к тяжелой дегидратации, гипертоничности плазмы, ацидозу, снижению объема циркулирующей крови, гипотензии и в конечном счете к циркуляторной недостаточности. При надпочечниковой недостаточности, вызванной нарушением продукции АКТГ, уровень электролитов часто остается в пределах нормы или умеренно изменен.

Дефицит ГКС усугубляет гипотензию, вызывает изменение чувствительности к инсулину и нарушения углеводного, жирового и белкового обмена. При отсутствии кортизола необходимые углеводы синтезируются из белков; в результате наблюдается гипогликемия и уменьшение запасов гликогена в печени. Снижается также сопротивляемость к инфекции, травме и другим видам стресса. Миокардиальная слабость и дегидратация снижают сердечный выброс, может развиваться циркуляторная недостаточность. Гипокортизолемиа приводит к повышенной продукции АКТГ и уровня β -липотропина, который обладает меланоцитстимулирующей активностью и вместе с АКТГ вызывает характерную для болезни Аддисона гиперпигментацию кожи и слизистых. Следовательно, центральная надпочечниковая недостаточность, развивающаяся вследствие гипофункции гипофиза или гипоталамуса, не сопровождается гиперпигментацией.

Клиническая картина. К ранним симптомам и признакам относятся слабость, усиливающаяся во второй половине дня, утомляемость и ортостатическая гипотензия, повышенная чувствительность к действию солнечных лучей со стойким загаром, снижение резистентности к инфекциям и затяжное течение простудных заболеваний, ухудшение аппетита. Развернутая клиническая симптоматика весьма типична и характеризуется гиперпигментацией – диффузным потемнением обнаженных и в меньшей степени закрытых участков кожи и слизистых оболочек различного оттенка – от золотистого до сероватого, особенно в местах трения (подмышечные впа-

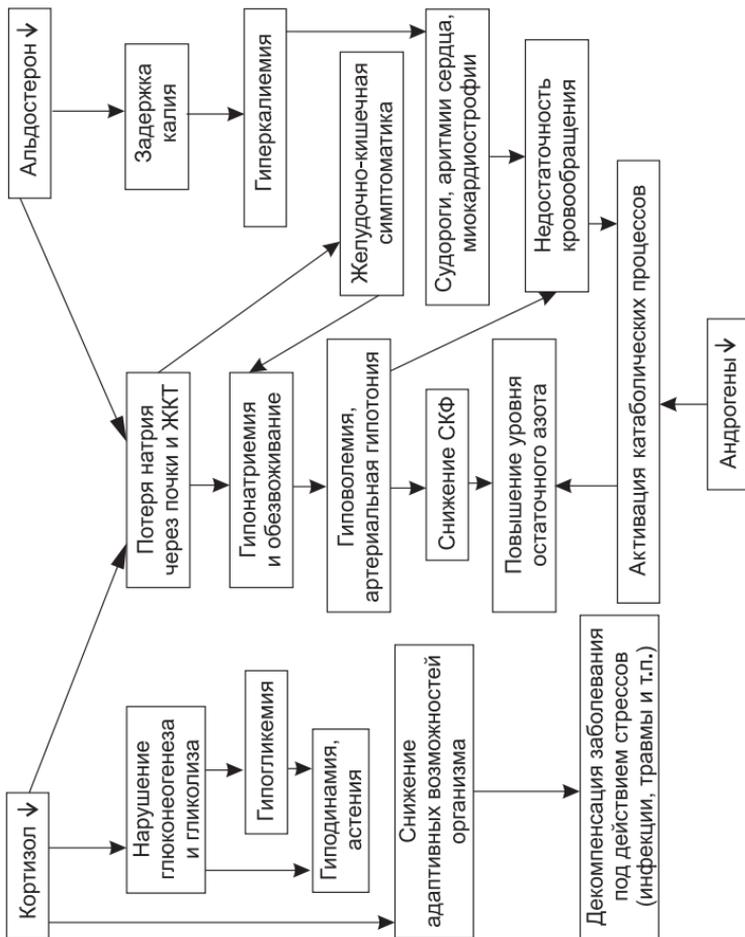


Рис. 6.1. Схема патогенеза первичного гипокортицизма

дины, паховая область, костные выступы, в том числе кисти и локти, губы и слизистая оболочка полости рта, рубцы и шрамы). Черные пигментные пятна часто наблюдаются на лбу, лице, шее и плечах. Появляются области витилиго, а также синюшно-черное окрашивание сосков, слизистых губ, рта, прямой кишки и влагалища.

Отмечаются стойкая артериальная гипотензия, тахикардия, диспептические расстройства, боли в животе, похудание, резкая мышечная слабость, затрудняющая передвижение даже медленным шагом. Могут наблюдаться головокружения и синкопальные состояния. Часто регистрируются анорексия, тошнота, рвота, диарея, снижение толерантности к холоду и нарушение обменных процессов с похуданием. Специфическими признаками являются повышенная потребность в соли и склонность к гипогликемическим реакциям. Перечисленные клинические симптомы обусловлены недостатком ГКС (мышечная слабость, диспептические расстройства, похудание, гипогликемия), минералокортикоидов (потребность в соленой пище, артериальная гипотензия) и повышенной секрецией меланоцитотропина (проопиомеланокортина).

Выраженные клинические признаки развиваются при повреждении более 80% ткани коры надпочечников, а постепенное начало и неспецифичность ранних симптомов часто ведут к установлению неправильного диагноза. Поскольку первичный гипокортицизм может являться составляющей аутоиммунного полиэндокринного синдрома, симптоматика может включать проявления кандидоза, гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, иммунного тиреотоксикоза, СД1.

При отсутствии адекватного лечения или развитии интеркуррентных заболеваний возможен надпочечниковый, или аддисонический, криз с нарастанием резкой слабости, тошнотой и рвотой, снижением АД до критических показателей.

При вторичном и третичном гипокортицизме клиническая симптоматика менее выражена, пигментации, как правило, нет. Четкие признаки заболевания могут появиться только в условиях стрессовых ситуаций.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз надпочечниковой недостаточности можно предположить на основании клинических симптомов и лабораторных признаков (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Результаты исследований, позволяющие предположить наличие синдрома гипокортицизма

Биохимический анализ крови	Уровень Na < 135 моль/л, уровень K > 5 ммоль/л, отношение Na : K в плазме < 30 : 1, тощаковый уровень глюкозы < 2,78 ммоль/л, уровень HCO ₃ < < 20 мэкв/л
Общий анализ крови	Повышение гематокрита, норма- или гипохромная анемия, лейкопения, относительный лимфоцитоз, эозинофилия
Инструментальные исследования	Признаки кальцификации в области надпочечников, туберкулеза различных локализаций, патологии гипофизарно-гипоталамической зоны
Иммунологические исследования	Признаки, подтверждающие наличие аутоиммунной патологии любой локализации

Специфические маркеры для верификации диагноза: снижение суточной экскреции свободного кортизола с мочой или его уровня в слюне при многократном исследовании; нарушение суточного ритма сывороточного кортизола (95% его является неактивной формой); тесты с тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ.

В случае, если ГКС были назначены пациенту до исследования, рекомендуется перевести его пациента на дексаметазон в дозе 0,25–0,5 мг/сут, так как при использовании дексаметазона исключается перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом, и провести тест с АКТГ. Дополнительный диагностический признак при верификации первичного гипокортицизма – повышение активности ренина в плазме и уровня АКТГ более 100 нг/мл.

После выявления наличия первичного гипокортицизма рекомендуется обследование для уточнения этиологического фактора, включающее определение уровня специфических антител (подтверждение аутоиммунного генеза патологии), оценку нарушений окисления длинноцепочечных жирных кислот – тетракозаеновой, пентакозаеновой, гексакозаеновой (адренолейкодистрофия) и другие исследования, направленные на диагностику системных заболеваний.

Для диагностики вторичного гипокортицизма используются тесты с АКТГ (тетракозактидом) и инсулином, определение уровней АКТГ и других тропных гормонов гипофиза, а также инструментальные исследования, направленные на визуализацию гипофизарно-гипоталамической зоны.

Дифференциальная диагностика проводится с состояниями, сопровождающимися гиперпигментацией, слабостью, артериальной гипотензией, похуданием. Гиперпигментация может наблюдаться при бронхогенной карциноме, интоксикациях солями металлов (например, железо, серебро), хронических дерматозах, гемохроматозе. Слабость, развивающаяся при гипокортицизме, уменьшается после отдыха (в отличие от невротических и других патологических состояний) и увеличивается в течение дня. Основные отличия наиболее часто встречающихся патологических состояний от гипокортицизма приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2. Основные отличия некоторых патологических состояний от гипокортицизма

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Болезнь Грейвса – Базедова (общие признаки – слабость, похудание, пигментация)	Систолическое АД повышено, а диастолическое снижено (увеличение пульсового АД), аппетит повышен, мелкий тремор пальцев рук, увеличение ЩЖ, возможна мерцательная аритмия
Гемохроматоз (общие признаки – гиперпигментация, мышечная слабость)	Наличие цирроза печени, гипергликемия, повышение уровня железа в крови (возможно с гипокортицизмом)
Хронический энтероколит (общие признаки – слабость, похудание, боли в животе, гипотензия, анорексия)	Частый жидкий стул, изменение копрограммы, сезонный характер обострений, эффект от ферментной терапии
Невротические синдромы (общие признаки – слабость, анорексия, тахикардия)	АД нормальное или лабильное, нет пигментации и похудения, слабость в утренние часы и улучшение самочувствия вечером, непостоянство симптомов
Гиперинсулинизм (общий признак – гипогликемия)	Эпизоды гипогликемии наблюдаются в любое время суток, сопровождаются повышенным аппетитом и возрастанием массы тела, не сопровождаются гиперпигментацией, артериальной гипотензией и электролитными нарушениями

Лечение. Лечебная тактика основана на проведении заместительной гормональной терапии ГКС. Показана диета с повышенным содержанием углеводов (не менее 60%), достаточным количеством поваренной соли, белка и витаминов. Общая калорийность пищи должна быть на 20–25% выше обыч-

ной. В норме максимальная экскреция кортизола происходит рано утром, минимальная – ночью. Следовательно, при назначении терапии дозу ГКС распределяют таким образом, чтобы максимальная часть была принята утром. Оптимальным ГКС является гидрокортизон ацетат (аналог кортизола), который в большинстве случаев назначают в дозе 10 мг утром и по 5 мг в обед и вечером (суточная доза составляет обычно 15–30 мг). Альтернативным препаратом является преднизолон (суточная доза – 15–20 мг/сут) или любой другой синтетический ГКС препарат. Если не удастся компенсировать состояние ГКС-гормонами, дополнительно назначают минералокортикоид – флудрокортизон 0,1–0,2 мг/сут для замещения дефицита альдостерона, что приобретает особую актуальность при использовании преднизолона, не обладающего минералокортикоидным эффектом. Критериями клинической компенсации считаются стабилизация массы тела, нормализация АД, устранение пигментации кожи и слизистых оболочек, восстановление мышечной силы. К показателям гормонально-метаболической компенсации относятся нормализация электролитного баланса (уровень калия – 4,0–4,5 ммоль/л, натрия – 135–140 ммоль/л), нормальный уровень активности ренина плазмы (при первичном гипокортицизме). Необходимо избегать передозировки, иначе будут отмечаться задержка жидкости и развитие АГ.

Помимо заместительной терапии назначается этиопатогенетическое лечение, которое зависит от причины, вызвавшей болезнь. Например, с целью подавления антителообразования периодически увеличивается доза ГКС (особенно при интеркуррентных заболеваниях, когда повышается активность аутоагрессии). При туберкулезной этиологии назначается специфическая противотуберкулезная терапия. В этих случаях контроль за ее продолжительностью и характером осуществляется врачом-фтизиатром. Сопутствующие заболевания (например, инфекции) являются потенциально опасными, и их лечению должно придаваться большое значение. Во время болезни дозу гидрокортизона и флудрокортизона необходимо удваивать.

При развитии надпочечникового криза помощь должна оказываться экстренно. Неотложно вводится внутривенно струйно 100 мг гидрокортизона с последующей инфузией 1 л 5%-й декстрозы в 0,9%-м физиологическом растворе, содержащем 100 мг гидрокортизона, в течение 1–2 ч. Дополни-

тельно внутривенно вводится 0,9%-й физиологический раствор до коррекции гипотензии, дегидратации, гипонатриемии. Во время регидратации может снижаться сывороточный уровень калия, что требует заместительной терапии. Введение гидрокортизона внутривенно продолжается в течение 24 ч (не менее 10 мг/ч). При введении высоких доз гидрокортизона минералокортикоиды не требуются. При отсутствии критического состояния гидрокортизон может вводиться внутримышечно по 50 или 100 мг до 4 раз в сутки (альтернативным препаратом является преднизолон). В течение второго 24-часового периода обычно назначается общая доза гидрокортизона 150 мг при значительном улучшении состояния пациента, на третий день – 75 мг, после чего пациент может быть переведен на оральные препараты. Выздоровление зависит от эффективности лечения патологии (травма, инфекция, стресс), вызвавшей заболевание, и адекватной гормональной терапии.

Иногда обезвоживание сопровождается лихорадкой (температура тела более 40,6 °С). Антипиретики (например, аспирин 650 мг) могут назначаться перорально с осторожностью, кроме случаев с падением АД. Осложнения высокодозовой ГКС-терапии могут включать психотические реакции. Если они наблюдаются после первых 12 ч терапии, то доза гидрокортизона должна быть снижена до минимального уровня, позволяющего поддерживать АД и хорошую сердечно-сосудистую функцию. Временно могут потребоваться антипсихотические препараты, однако их прием не должен быть пролонгированным.

У пациентов с хроническим гипокортицизмом после аддисонического криза адекватная доза ГКС-гормонов подбирается заново; как правило, она увеличивается. Глюкокортикоидная терапия вторичного гипокортицизма отличается снижением потребности в флудрокортизоне, так как интактные надпочечники вырабатывают альдостерон. При пангипопитуитаризме адекватная коррекция функции коры надпочечников имеет первостепенное значение, однако в последующем необходимо адекватное лечение гипофизарной недостаточности других видов. Так, если вторичный гипокортицизм сопровождается гипотиреозом, то назначение тиреоидных гормонов рекомендуется только на фоне компенсации надпочечниковой недостаточности, поскольку тиреоидные гормоны ускоряют рас-

пад кортизола и их несвоевременное назначение может вызвать острую недостаточность коры надпочечников.

При длительной заместительной терапии ГКС могут развиваться признаки передозировки: повышение АД, резкая прибавка массы тела с отложением подкожно-жирового слоя в области живота, гипотрофия мышц конечностей, задержка жидкости, гипернатриемия, гипергликемия. Перечисленные признаки являются показанием для уменьшения дозы гормональных препаратов. Однако симптомы передозировки ГКС устраняются медленно, в течение 4–8 недель. Часто причиной передозировки являются длительный прием синтетических ГКС, особенно дексаметазона (в связи с этим он не рекомендуется для заместительной терапии хронического гипокортицизма).

При сочетании гипокортицизма с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки пациенту в первую очередь назначаются минералокортикоиды. Если не достигается компенсация надпочечниковой недостаточности, то дополнительно используются малые дозы ГКС в сочетании с антацидными препаратами и анаболическими стероидами. В том случае, если гипокортицизм сопровождается АГ, рекомендуется первоочередное назначение ГКС со слабой минералокортикоидной активностью (преднизолон).

Разработаны новые методы лечения гипокортицизма с использованием оральной формы гидрокортизона длительного высвобождения (пленадрен, хронокорт), назначаемого 1 раз в сутки, и парентеральное помповое введение гидрокортизона, эффективность которых нуждается в изучении.

6.2. Острая недостаточность коры надпочечников

Острая недостаточность коры надпочечников – неотложное критическое состояние, возникающее при резком снижении содержания гормонов коры надпочечников или при внезапном повышении потребностей в них, не подкрепленной адекватной секрецией.

Этиология и патогенез. Предрасполагающие факторы: первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) любой этиологии; двусторонняя адреналэктомия; синдром Нельсона (реактивная аденома гипофиза на фоне гипокортицизма после адреналэктомии по поводу болезни

Иценко – Кушинга); кровоизлияния в надпочечники при неконтролируемом приеме антикоагулянтов, во время хирургических операций, при ожоговой болезни; отмена ГКС-терапии; тромбоз или эмболия вен надпочечников на фоне менингококковой, стрептококковой либо другой септицемии (синдром Уотерхауса – Фридериксена); обширные травматические повреждения; тяжелые стрессовые ситуации.

Пусковой механизм патогенеза – не отвечающая возросшим потребностям концентрация ГКС и минералокортикоидов в крови, сопровождающаяся срывом адаптации к стрессовой ситуации. В патогенезе острой недостаточности коры надпочечников участвуют сложные механизмы нарушений электролитного, углеводного и белкового обмена, сопровождающихся нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы, печени, ЖКТ и почек. Дефицит минералокортикоидов приводит к нарушению обмена электролитов – резкой потере ионов натрия и хлоридов, что сопровождается дегидратацией и уменьшением объема циркулирующей крови. Одновременно уровень калия в клетке, межклеточной жидкости и сыворотке крови повышается. Избыток калия в сердечной мышце вызывает ослабление сократительной функции миокарда, нарушение ритма, брадикардию. Недостаток ГКС вызывает диспептические расстройства – рвоту и частый жидкий стул, усугубляющие дегидратацию, а также ухудшение всасывания углеводов, что наряду со снижением глюконеогенеза сопровождается гипогликемией. На фоне дегидратации ухудшается почечный кровоток и снижается СКФ.

Клиническая картина. Начальные клинические признаки включают внезапную резкую слабость, головную боль, тошноту, снижение АД до критических показателей. Далее при отсутствии лечения появляются озноб, многократная рвота, боли в животе, может быть частый жидкий стул, быстро прогрессирующее падение АД, гипотермия, холодный пот, бледность кожных покровов с признаками цианоза, глухость тонов сердца, слабый пульс на лучевой артерии или его отсутствие, спутанность и потеря сознания, возможны менингеальные проявления и эпилептиформные судороги, олигурия и анурия. Прогностически неблагоприятным признаком является ДВС-синдром. Клинические признаки быстро прогрессируют в течение нескольких часов и могут привести к летальному исходу.

ду, если пациенту не оказана неотложная помощь. Особенно быстро развивается и тяжело протекает острая недостаточность коры надпочечников у лиц, не имеющих болезни Аддисона, которые не адаптированы к особенностям метаболизма и электролитных отклонений, свойственных хронической недостаточности коры надпочечников.

Диагноз и дифференциальный диагноз. К диагностическим критериям острой недостаточности коры надпочечников относятся анамнестические сведения, позволяющие предположить развитие патологии (прием кортикостероидных препаратов, антикоагулянтов, наличие аутоиммунного заболевания, двусторонней адреналэктомии в анамнезе и др.).

При объективном обследовании диагностическое значение имеют внезапное начало и быстрое нарастание симптоматики, бледность и цианоз кожи и слизистых оболочек, гипотермия или выраженная гипертермия (если острая недостаточность коры надпочечников развивается на фоне септического состояния, инфекционного заболевания), артериальная гипотензия, коллапс, олигурия. К дополнительным диагностическим критериям относятся гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия и низкий уровень сывороточного кортизола или кортизола в моче либо слюне. На ЭКГ отмечаются нарушения проводимости, высокий зубец Т, возможна брадикардия (следствие гиперкалиемии). Диагностическое значение имеют повышение гематокрита в связи с дегидратацией и признаки метаболического ацидоза.

Дифференциальная диагностика в зависимости от ведущего клинического симптома проводится с синдромом острого живота, пищевой интоксикацией, внутренним кровотечением и другими состояниями (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Основные отличия некоторых патологических состояний от острой надпочечниковой недостаточности

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
1	2
Синдром острого живота (общие признаки – внезапное начало, боли в животе, падение АД)	Наличие ригидности мышц живота и перитонеальных симптомов; лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево; отсутствие пигментации кожи и слизистых, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипогликемии

1	2
Пищевая интоксикация (общие признаки – тошнота, рвота, жидкий стул, снижение АД, дегидратация)	Наличие указания на употребление недоброкачественной пищи, нормальные показатели копрограммы, эффективности бактерицидных и ферментных средств; отсутствие пигментации кожи и слизистых, гипонатриемии, гиперкалиемии и гипогликемии
Внутреннее кровотечение (начало с выраженной общей слабостью, бледностью кожных покровов, резкое падение АД и уровня гемоглобина)	Наличие признаков прогрессирующей анемии в повторных анализах крови, отсутствие пигментации кожи и слизистых, гипонатриемии, гиперкалиемии и гипогликемии

Лечение и профилактика. При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников показана немедленная госпитализация для проведения интенсивной патогенетической терапии, направленной на коррекцию гормональной недостаточности, электролитных нарушений, обезвоживания, артериальной гипотензии и гипогликемии. Лечение проводится в условиях отделения реанимации. Недостаточность ГКС и минералокортикоидов компенсируется внутривенным введением в первую очередь препаратов гидрокортизона. Начальная доза гидрокортизона – 100–150 мг внутривенно струйно (может быть введена и на догоспитальном этапе). Одновременно внутривенно капельно вводят 100 мг гидрокортизона натрия сукцината в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы (декстрозы) со скоростью от 50 до 100 капель в 1 мин в течение 3–4 ч. В дальнейшем суспензия гидрокортизона в дозе 50–75 мг вводится внутримышечно каждые 4–6 ч. В течение первых суток общая доза гидрокортизона может быть от 600 до 1000 мг (в зависимости от особенностей клинического течения). Контролем для коррекции дозы гидрокортизона являются общее состояние, уровень и стабильность АД, диуреза, уровни гликемии, калия и натрия в крови. Для устранения признаков обезвоживания внутривенно вводят изотонический раствор натрия хлорида и 5%-й раствор глюкозы в течение первых суток в количестве до 3,5–4 л. Введение глюкозы наряду с большими дозами гидрокортизона способствует купированию гипогликемии. Если на фоне введения изотонического раствора натрия не повыша-

ется содержание натрия и хлоридов, дополнительно струйно вводят 10%-й раствор натрия хлорида в дозе 10–20 мл.

Самыми неблагоприятными для прогноза являются первые сутки надпочечниковой недостаточности. На вторые сутки продолжается интенсивная терапия внутривенным капельным введением гидрокортизона натрия сукцината по 100 мг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида через 4–6 ч под контролем АД. Общее количество инфузионной жидкости за вторые сутки составляет 1,5–3 л под контролем диуреза и АД. В течение трех суток при стабилизации гемодинамики и электролитного состава крови можно перейти на внутримышечное введение суспензии гидрокортизона в дозе 50–75 мг каждые 4–6 ч и при низких показателях АД флудрокортизон в дозе 0,1–0,2 мг/сут. Одновременно необходимо обильное питье (минеральные хлоридно-натриевые воды, фруктовые соки, чай). Затем в течение 4–5 дней продолжается введение гидрокортизона внутримышечно по 25–50 мг 2–4 раза в день под контролем АД и содержания электролитов в крови. Через 8–10 дней после начала интенсивной терапии пациент может быть переведен на прием преднизолона внутрь в дозе 15–20 мг/сут в сочетании с флудрокортизоном в дозе 0,1 мг/сут.

Для предупреждения острой недостаточности коры надпочечников при травмах, интеркуррентных заболеваниях, при подготовке к хирургическим вмешательствам необходимо увеличение суточной дозы ГКС и минералокортикоидов в 2–3 раза, а если пациент получал только ГКС, дополнительно назначают флудрокортизон в дозе 0,1 мг/сут. При проведении хирургического вмешательства в условиях общей анестезии и во время родов превентивно вводится гидрокортизон внутривенно 200 мг или внутримышечно 50 мг с повторением введения каждые 4 ч под контролем АД и электролитного баланса.

6.3. Синдром гиперкортицизма

Синдром гиперкортицизма – клинический синдром, вызванный избыточной секрецией кортизола или родственных кортикостероидов в плазме корой надпочечников. Характеризуется типичными симптомами – лунообразным лицом, диспластическим ожирением, АГ, стриями, остеопорозом и неко-

торыми другими. В зависимости от причин заболевания выделяют *тотальный гиперкортицизм* с вовлечением в патологический процесс всех слоев коры надпочечников и *парциальный гиперкортицизм*, сопровождающийся изолированным поражением отдельных зон коры надпочечников.

Этиология и патогенез. Гиперфункция коры надпочечников бывает АКТГ-зависимой или АКТГ-независимой. Первая может быть вызвана гиперсекрецией АКТГ гипофизом, секретцией АКТГ негипофизарной опухолью, например мелкоклеточной карциномой легкого, тимуса и других локализаций (АКТГ-эктопический синдром), приемом экзогенного АКТГ. Вторая является следствием терапевтического приема ГКС или продукции стероидов различными новообразованиями надпочечников. К редким причинам относятся первичная пигментная узелковая гиперплазия надпочечников. Существуют и другие классификационные подходы для определения причин гиперкортицизма:

1) гиперплазия надпочечников:

- при первичной гиперпродукции АКТГ (гипофизарно-гипоталамическая дисфункция, АКТГ-продуцирующие микроили макроаденомы гипофиза);

- при первичной эктопической продукции АКТГ- или кортиколиберин-продуцирующих опухолей неэндокринных тканей;

2) узелковая гиперплазия надпочечников;

3) новообразования надпочечников (аденома, карцинома);

4) ятрогенный гиперкортицизм (длительное применение ГКС или АКТГ).

Независимо от причины, вызывающей гиперкортицизм, это патологическое состояние всегда обуславливается усиленной продукцией надпочечниковых стероидов, в первую очередь кортизола.

Наиболее часто в клинической практике встречается центральный гиперкортицизм (болезнь Кушинга, болезнь Иценко – Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм), который сопровождается двусторонней (реже односторонней) гиперплазией надпочечников. Центральный гиперкортицизм обусловлен повышением продукции КРГ и АКТГ и нарушением реакции гипоталамуса на тормозящее влияние надпочечниковых ГКС и АКТГ (рис. 6.2).

Причины развития центрального гиперкортицизма окончательно не установлены, однако принято выделять экзогенные и эндогенные факторы, способные инициировать патологиче-

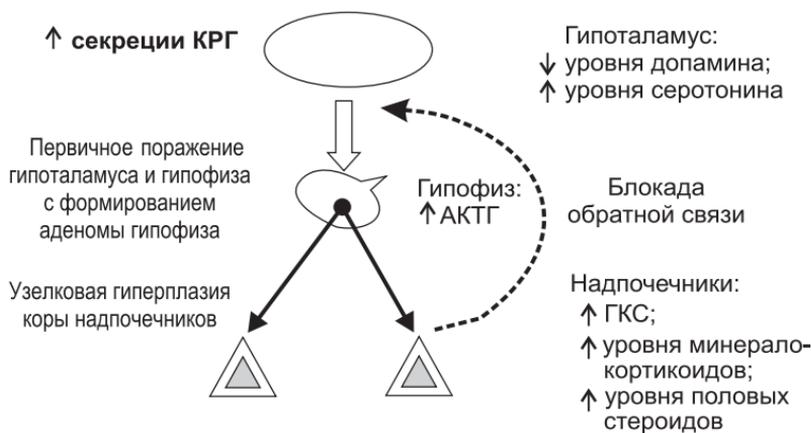


Рис. 6.2. Схема патогенеза центрального гиперкортицизма

ский процесс в гипоталамо-гипофизарной зоне. К *экзогенным факторам*, воздействующим на состояние гипоталамуса, относят травматические повреждения головного мозга, стрессы, нейроинфекции, а к *эндогенным* – беременности, роды, лактацию, пубертат, климакс. Перечисленные патологические процессы вызывают нарушения регуляторных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе и реализуются снижением допаминергических и повышением серотонинергических влияний гипоталамуса, что сопровождается повышением стимуляции секреции АКТГ гипофизом и соответственно стимуляцией коры надпочечников с повышением выработки ГКС клетками пучковой зоны коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ стимулирует клубочковую зону коры надпочечников (выработка минералокортикоидов) и сетчатую зону коры надпочечников (выработка половых стероидов). Избыточная продукция надпочечниковых гормонов по закону обратной связи должна оказывать тормозящее влияние на выработку АКТГ гипофизом и кортиколиберина гипоталамусом, но гипоталамо-гипофизарная зона становится нечувствительной к тормозящему влиянию периферических стероидов надпочечников, в результате чего гиперпродукция ГКС, минералокортикоидов и надпочечниковых половых стероидов продолжается.

Длительная гиперпродукция АКТГ гипофизом ассоциирована с развитием АКТГ-продуцирующих микроаденом (менее

10 мм) или макроаденом (более 10 мм) гипофиза либо диффузной гиперплазией кортикотропных клеток (гипоталамо-гипофизарная дисфункция). Патологический процесс сопровождается узелковой гиперплазией коры надпочечников и развитием симптоматики, обусловленной избытком перечисленных гормонов (ГКС, минералокортикоидов и половых стероидов) и их системным воздействием на организм.

Реже гиперкортицизм является следствием АКТГ-независимой автономной продукции стероидных гормонов корой надпочечника при развитии в ней опухолей (кортикостерома, андростерома, альдостерома, кортикоэстрома, смешанные опухоли, липидно-клеточные опухоли гонад) или макронодулярной гиперплазии (рис. 6.3), эктопической продукции АКТГ или КРГ с последующей стимуляцией функции надпочечников (рис. 6.4).

Отдельно выделяют ятрогенный гиперкортицизм (рис. 6.5), обусловленный использованием ГКС или препаратов АКТГ при лечении различных, в том числе неэндокринных, заболеваний.

Патогенез других форм гиперкортицизма принципиально различен. Гиперкортицизм, вызванный объемными образованиями надпочечников, является чаще всего результатом автономной продукции ГКС (кортизола) клетками преимущественно пучковой зоны коры надпочечников (приблизительно у 20–25% пациентов с гиперкортицизмом). Эти опухоли раз-

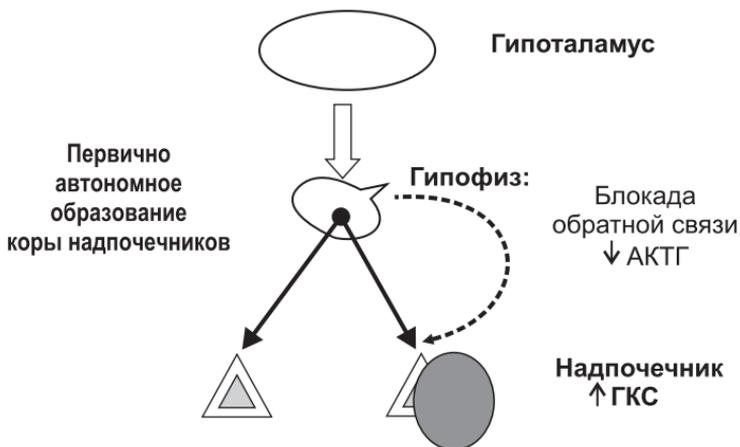


Рис. 6.3. Схема патогенеза синдрома Иценко – Кушинга

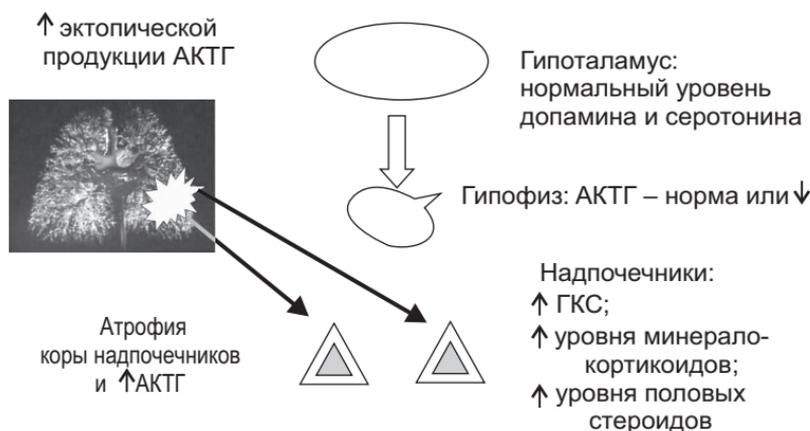


Рис. 6.4. Схема патогенеза АКТГ-эктопического синдрома

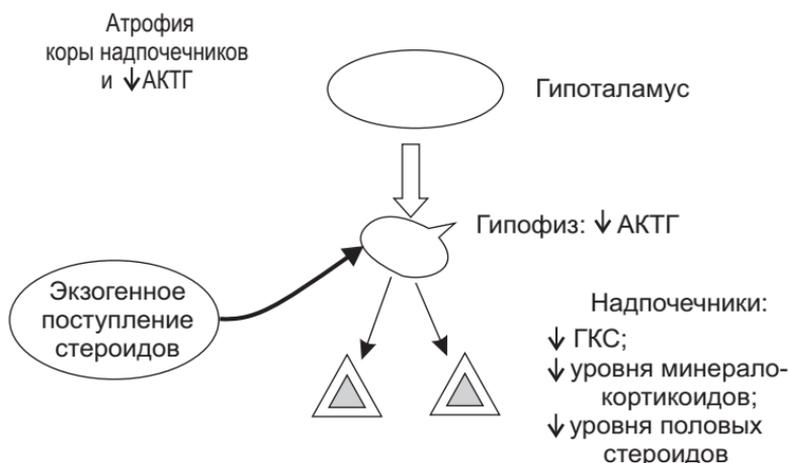


Рис. 6.5. Схема патогенеза ятрогенного синдрома Иценко – Кушинга

виваются обычно лишь в одном надпочечнике, и примерно половина из них – злокачественные. Гиперкортизолемиа вызывает торможение продукции КРГ гипоталамусом и АКТГ гипофизом, в результате чего надпочечники перестают получать адекватную стимуляцию, неизмененный надпочечник снижает свою функцию и гипоплазируется. Сохраняет активность только автономно функционирующая ткань, в результате чего отмечается одностороннее увеличение надпочечника,

сопровождающееся его гиперфункцией и развитием соответствующей клинической симптоматики. Причиной парциального гиперкортицизма могут быть андростерома, альдостерома, кортикоэстрома, смешанные опухоли коры надпочечников. До настоящего времени не выяснены окончательно причины гиперплазии и опухолевого поражения надпочечников.

Если в опухоли с эктопической секрецией АКТГ экспрессирован ген синтеза АКТГ или КРГ, то опухоль внегипофизарной локализации становится источником автономной гиперпродукции пептидов, подобных АКТГ или КРГ, и развивается АКТГ-эктопический синдром. Источником эктопической продукции АКТГ могут быть опухоли легких, желудочно-кишечной трубки, поджелудочной железы (бронхогенный рак, карциноид тимуса, рак поджелудочной железы, аденома бронхов и др.). В результате автономной продукции АКТГ или КРГ надпочечники получают избыточную стимуляцию и начинают продуцировать избыточное количество гормонов, что и определяет появление симптоматики гиперкортицизма с развитием клинических, биохимических и рентгенологических признаков, неотличимых от тех, которые вызываются гиперсекрецией гипофизарного АКТГ. При эктопической продукции АКТГ могут отсутствовать некоторые типичные признаки и симптомы гиперкортицизма, а на первый план выступают гипокалиемический алкалоз и НТГ.

Ятрогенный гиперкортицизм может быть следствием длительного приема ГКС или АКТГ для лечения различных заболеваний и в связи с широким использованием названных препаратов в клинической практике является частой причиной гиперкортицизма. В зависимости от индивидуальных особенностей пациентов (чувствительности к ГКС, длительности, дозы и схемы назначения лекарственных средств, резервов собственных надпочечников) использование препаратов ГКС приводит к супрессии продукции АКТГ гипофизом по закону обратной связи и, следовательно, снижению эндогенной продукции гормонов коры надпочечников с их возможной гипоплазией и атрофией. При длительном приеме экзогенных ГКС симптоматика гиперкортицизма является результатом лекарственного воздействия и может сопровождаться симптомами гиперкортицизма различной выраженности.

Клиническая картина. Клинические проявления гиперкортицизма (рис. 6.6) обусловлены избыточными влияниями



Рис. 6.6. Внешний вид пациента с гиперкортицизмом

ГКС, минералокортикоидов и половых стероидов. Симптомы, обусловленные избыточной секрецией ГКС, включают:

- изменение лица – лицо приобретает лунообразную форму и имеет багрово-цианотичный цвет, возможно появление акне;

- развитие атипичного (диспластического) ожирения («буйволовый тип») с отложением жира в области лица (лунообразное лицо), межлопаточной области («бычий горб»), шеи, груди, живота и исчезновением подкожно-жировой клетчатки в области конечностей, что обусловлено различиями в чувствительности жировой ткани разных участков тела к ГКС (при тяжелом гиперкортицизме общая масса тела может не соответствовать критериям ожирения, но характерное перераспределение подкожно-жировой клетчатки сохраняется);

- истончение кожи и появление вертикальных стрий багрово-цианотичного цвета на груди, в области молочных желез, на животе, в области плеч, внутренней поверхности бедер вследствие нарушений метаболизма коллагена и разрывов его волокон, достигающих в ширину нескольких сантиметров;

- развитие мышечных гипотрофий и атрофий вследствие нарушения биосинтеза белка с преобладанием его катаболизма, что проявляется скошенностью ягодич, мышечной сла-

бостью, нарушением двигательной активности, а также риском появления грыж различной локализации;

- плохое заживление ран, что также является результатом нарушения обмена белка;

- нарушение кальцификации кости, снижение ее минеральной плотности с развитием остеопороза, который может сопровождаться патологическими переломами и компрессией тел позвонков с уменьшением роста (остеопороз и компрессионные переломы позвоночника на фоне мышечных атрофий – зачастую главные симптомы, приводящие пациента к врачу);

- возможен асептический некроз головки бедренной кости, реже – головки плечевой кости или дистальной части бедренной кости;

- развитие нефролитиаза вследствие кальциурии и на фоне снижения неспецифической резистентности, что может стать причиной нарушения пассажа мочи и пиелонефрита;

- клинические признаки язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки с риском желудочного кровотечения и (или) перфорации язвы;

- НТГ или развитие вторичного (стероидного) СД вследствие усиления глюконеогенеза и ИР;

- снижение сопротивляемости к различным инфекциям, развитие или обострение различных локализаций инфекций вследствие иммунодепрессивного действия ГКС и подавления активности иммунной системы (рис. 6.7);

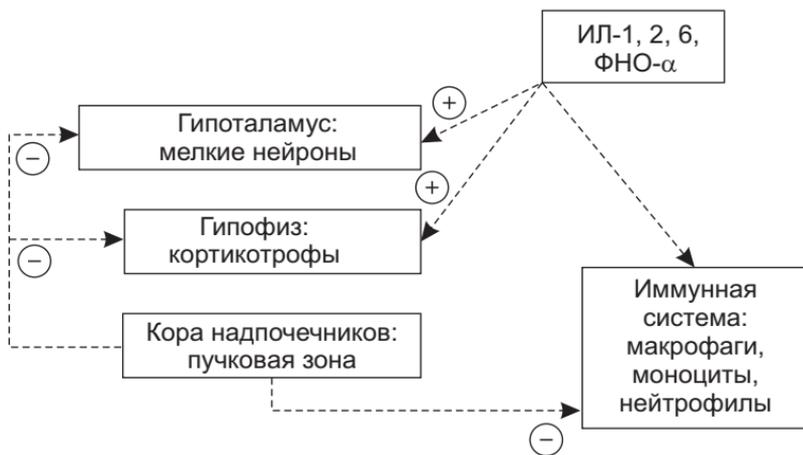


Рис. 6.7. Влияние гиперкортицизма на иммунную систему

- АГ со значительным повышением преимущественно диастолического АД вследствие задержки натрия;

- изменения психики – от раздражительности либо эмоциональной неустойчивости до тяжелой депрессии или даже явных психозов;

- нарушение (задержка) роста вследствие нарушения синтеза коллагена и развития резистентности к ГР (характерно для детей).

Симптомы, связанные с избыточной секрецией минералокортикоидов, обусловлены электролитными нарушениями с развитием гипокалиемии и гипернатриемии, вследствие чего развиваются упорная и резистентная к гипотензивным препаратам АГ и гипокалиемический алкалоз, вызывающий миопатию и способствующий появлению дисгормональной (электролитно-стероидной) миокардиодистрофии с нарушениями кардиального ритма и прогрессирующими признаками сердечной недостаточности.

Симптомы, обусловленные избытком половых стероидов, в большинстве случаев наиболее часто выявляются у женщин и включают появление признаков андрогенизации – угревых высыпаний, гирсутизма, гипертрихоза, гипертрофии клитора, нарушения менструального цикла и фертильности. У мужчин при развитии эстроген-продуцирующих опухолей изменяется тембр голоса, интенсивность роста бороды и усов, появляется гинекомастия, снижается потенция и нарушается фертильность.

Симптомы, обусловленные избытком АКТГ, встречаются обычно при АКТГ-эктопическом синдроме и включают гиперпигментацию кожных покровов и минимальное развитие ожирения. При наличии макроаденомы гипофиза возможно появление «хиазмальных симптомов» – нарушение полей зрения и (или) остроты зрения, обоняния, ликворооттока с развитием упорных головных болей, не зависящих от уровня АД.

Диагноз и дифференциальный диагноз. На основании характерных симптомов и признаков предполагается диагноз гиперкортицизма. Для его подтверждения и выяснения причины заболевания необходимы гормональные исследования и визуализация области гипофиза и надпочечников. Обследование, направленное на верификацию гиперкортицизма, показано пациентам с необычными для их возраста клиническими признаками и фенотипическими характеристиками, а также с множественными и прогрессирующими симптомами, осо-

бенно теми, которые наиболее явно прогнозируют синдром (остеопороз, гипертензия, диспластическое ожирение и др.); с инциденталомой надпочечника, ассоциированной с аденомой; детям с отставанием в росте и увеличением массы тела.

При верификации гиперкортицизма поэтапно проводят исследования, направленные на доказательство наличия гиперкортицизма, при исключении схожих по клиническим проявлениям патологических состояний определяют причины гиперкортицизма. Диагноз ятрогенного гиперкортицизма подтверждается по данным анамнеза. В стадии развернутой клинической симптоматики диагностика синдрома гиперкортицизма не представляет трудностей.

Доказательным подтверждением диагноза служат: повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой более 100 мкг/сут; повышение уровня кортизола в крови более 23 мкг/дл или 650 нмоль/л при двукратном исследовании (повышение уровня кортизола возможно при физической нагрузке, психическом стрессе, приеме эстрогенов, беременности, ожирении, нервной анорексии, употреблении наркотиков, алкоголя). Повышение уровня АКТГ, альдостерона, половых гормонов для подтверждения диагноза гиперкортицизма принципиального диагностического значения не имеет.

Косвенными лабораторными признаками гиперкортицизма являются гипергликемия или нарушение толерантности к углеводам, гипернатриемия и гипокалиемия, нейтрофильный лейкоцитоз и эритроцитоз, кальциурия, щелочная реакция мочи, повышение уровня мочевины.

В сомнительных случаях для первоначального скрининга проводятся функциональные пробы.

Определяется суточный ритм секреции кортизола и АКТГ (характерный ритм – уровень кортизола начинает подниматься к 3.00–4.00 ч, достигая пика к 7.00–9.00, и со снижением к концу дня падает, достигая минимального уровня в спокойном состоянии и во сне). При гиперкортицизме нарушается ритм с максимальным уровнем кортизола и АКТГ в утренние часы и отмечается монотонная секреция кортизола и АКТГ.

Альтернативный подход к локализации источника секреции АКТГ – катетеризация обеих вен каменистых синусов и определение АКТГ в крови из этих вен через 5 мин после болюсного введения 100 мкг КРГ (отношение содержания АКТГ центральное/периферическое больше 3 практически

исключает эктопический АКТГ-синдром, в то время как показатель меньше 3 предполагает необходимость поиска возможного источника).

Ночной тест с дексаметазоном по 1 мг/сут в 23.00–24.00 с определением уровня кортизола утром (отсутствие подавления снижения уровня кортизола – критерий гиперкортицизма).

Проводится также 48-часовой тест с дексаметазоном – назначается 0,5 мг в течение 48 ч с 09.00 с 6-часовым интервалом и измерением уровня кортизола в 9.00 и через 6 ч после последней дозы (отсутствие подавления продукции кортизола – критерий наличия гиперкортицизма).

Последние международные рекомендации акцентируют внимание специалистов на определение уровня кортизола в слюне. Эта рекомендация базируется на том факте, что уровень биологически активного свободного кортизола в крови находится в равновесном состоянии с уровнем кортизола в слюне, не зависит от продукции слюны и совпадает по времени.

Диагностически значимыми считаются также дексаметазоновые тесты, основанные на блокаде синтеза ГКС надпочечниками. Лимитирует оценку дексаметазонового теста использование фенитоина, карбамазепина, рифампицина, этилового спирта, которые вызывают печеночное ферментативное очищение от дексаметазона, опосредованное СУР3А4 с уменьшением концентрации дексаметазона в плазме, а также наличие выраженной почечной или печеночной недостаточности. Для оценки ошибочно положительных и отрицательных результатов иногда проводят одновременное измерение кортизола и дексаметазона, чтобы гарантировать достаточный уровень дексаметазона в плазме.

С учетом использования в диагностике гиперкортицизма не только клинических признаков, но и лабораторных тестов, выделено понятие субклинического гиперкортицизма, который у пациентов с инциденталомиями встречается в 5–20% случаев. При субклиническом гиперкортицизме риск возникновения манифестных форм гиперкортицизма – 11% в течение года и 26% в течение 5 лет. Критерии диагностики субклинического гиперкортицизма: нормокортизолемия, отсутствие подавления свободного кортизола при дексаметазоновой пробе (2 мг), низкий уровень АКТГ, сниженный ответ на КРГ. При субклиническом гиперкортицизме достоверно чаще встречаются дислипидемия, АГ, ИР и (или) НТГ либо СД.

После подтверждения диагноза гиперкортицизма проводятся исследования, направленные на уточнение его причины. Для этой цели обязательна визуализация турецкого седла и надпочечников.

Для оценки состояния турецкого седла рекомендуется использование МРТ или КТ, что позволяет выявить или исключить наличие аденомы гипофиза (оптимальным считается проведение исследования с контрастным веществом).

Для оценки размеров надпочечников рекомендуется КТ или МРТ, селективная ангиография или скintiграфия надпочечников с 19-[¹³¹I]-йодхолестерином (УЗИ не позволяет достоверно оценить размеры надпочечников и поэтому не является рекомендуемым методом визуализации надпочечников). Лучшим рентгенологическим способом визуализации надпочечников является КТ, которая вытеснила ранее применявшиеся инвазивные приемы (такие как селективная ангиография и венография надпочечников), поскольку с помощью КТ удастся не только определить локализацию опухоли надпочечников, но и отличить ее от двусторонней гиперплазии. Методом выбора для визуализации опухолей надпочечников является использование ПЭТ с аналогом глюкозы – 18-флуоро-2-деокси-Д-глюкозой (¹⁸FDG), избирательно накапливающейся в опухолевой ткани, или с ингибитором ключевого фермента синтеза кортизола 11 β -гидроксилазы ¹¹C-метомидатом. Возможно проведение биопсии надпочечника, однако, несмотря на малый риск осложнений и достаточно высокую точность, исследование проводится все реже, что обусловлено современными методами визуализации надпочечников (не показано при двустороннем поражении).

Размеры опухоли надпочечников при гиперкортицизме варьируют от 2–3 до 20–30 см и более. Доброкачественные кортикостеромы – это обычно солитарные односторонние опухоли, они редко могут быть двусторонними. Опухоли имеют округлую форму, покрыты хорошо васкуляризованной тонкой фиброзной капсулой.

При отсутствии аденомы гипофиза или одностороннего увеличения надпочечника для уточнения причины гиперкортицизма возможно проведение большого супрессивного дексаметазонового теста (большая проба Лиддла) с назначением 8 мг/сут дексаметазона в течение 2 дней. Отсутствие подавления продукции кортизола – критерий автономности секреции

гормонов, позволяющий исключить центральный гиперкортицизм. Реже используется проба с метирапоном, назначаемым по 750 мг каждые 4 ч (всего 6 доз), после которой у больных с центральным гиперкортицизмом уровень кортизола в моче повышается. Современные рекомендации не базируются на использовании в качестве вспомогательных тестов для диагностики синдрома гиперкортицизма случайного уровня кортизола в сыворотке или АКТГ в плазме; определении содержания в моче 17-кетостероидов; инсулинового теста; теста с лоперамидом; теста, разработанного для определения причины синдрома (гипофизарной или надпочечниковой природы, 8 мг дексаметазона).

Дополнительные методы диагностики – осмотр офтальмолога: сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия), застойные соски тигельных нервов; ЭКГ с выявлением неспецифичных для гиперкортицизма признаков, характеризующих миокардиодистрофию; костная денситометрия для оценки наличия остеопороза или остеопении; осмотр гинеколога с оценкой состояния матки и яичников; ФГДС.

В случае исключения ятрогенного гиперкортицизма, центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма и гиперкортицизма, вызванного опухолью или изолированной гиперплазией надпочечника, причиной гиперкортицизма является скорее всего АКТГ-эктопический синдром. Для выявления истинного очага продукции АКТГ или КРГ рекомендуется обследование, направленное на поиски опухоли и включающее визуализацию легких, ЩЖ, поджелудочной железы, тимуса, ЖКТ. При необходимости выявления АКТГ-эктопированной опухоли возможно использование сцинтиграфии с октреотидом, меченным радиоактивным индием (октреоскан); определение уровня АКТГ в венозной крови, взятой на различных уровнях венозной системы.

Дифференциальный диагноз проводится в два этапа.

Первый этап – дифференциация состояний, сходных с гиперкортицизмом по клиническим проявлениям (пубертатный диспитуитаризм, СД2 у женщин с ожирением и климактерическим синдромом, постменопаузальный остеопороз, СПКЯ, ожирение и др.). Результаты оценки диагностических тестов, используемых при синдроме гиперкортицизма, и основные отличия некоторых патологических состояний от гиперкортицизма приведены в табл. 6.4 и 6.5.

Таблица 6.4. Результаты оценки диагностических тестов, используемых при синдроме гиперкортицизма

Диагноз	Кортизол			Дексаметазон		Кортиколиберин
	в сыворотке, 9 утра	в сыворотке или слюне, полночь	свободный кортизол мочи	Малая проба	Большая проба	
Норма	Норма	Норма	Норма	Снижается	Снижается	Норма
Центральный гиперкортицизм	Норма или повышен	Повышен	Повышен	Нет изменений	Снижается	Норма или повышен
Эктопический АКТГ	Норма или повышен	Повышен	Повышен	Нет изменений	Нет изменений	АКТГ без динамики
Опухоль надпочечников	Норма или повышен	Повышен	Повышен	Нет изменений	Нет изменений	АКТГ без динамики

Таблица 6.5. Основные отличия некоторых патологических состояний от гиперкортицизма

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
СПКЯ (общие признаки – ожирение, менструальные дисфункции, повышение АД)	Выявляются кисты в яичниках, выражены признаки андрогенизации, нет остеопороза, электролитных нарушений. Уровень кортизола может быть незначительно повышен, соотношение ЛГ/ФСГ > 2,5–3
СД2 (общие признаки – гипергликемия, висцеральное ожирение)	Отсутствуют полосы растяжения багрового цвета, нет истончения конечностей и выраженной миопатии, выраженного и прогрессирующего остеопороза, электролитных нарушений. Уровень кортизола может быть незначительно повышен
Постменопаузальный остеопороз (общие признаки – остеопороз, аменорея, боли в костях, мышечная слабость)	Отсутствуют полосы растяжения багрового цвета, не выявляются электролитные нарушения и гипергликемия, снижен уровень витамина D. Не выявляется повышение уровня кортизола
Пубертатный диспитуитаризм (общие признаки – ожирение, багровые стрии, АГ)	Отсутствуют уменьшение мышечной массы конечностей, остеопороз, электролитные нарушения, повышение уровня кортизола. Выявляется преимущественно у лиц мужского пола в периоде пубертата

При дифференциации следует основываться на приведенных выше критериях диагностики гиперкортицизма. Необходимо помнить, что выраженное ожирение при гиперкортицизме встречается редко; более того, при экзогенном ожирении жировая ткань распределяется относительно равномерно, а не локализуется только на туловище.

Второй этап – проведение дифференциальной диагностики для уточнения причины гиперкортицизма с выполнением всех перечисленных выше исследований. Надо учитывать, что степень тяжести ятрогенного гиперкортицизма определяется общей дозой вводимых стероидов, биологическим периодом полураспада стероидного препарата и продолжительностью его введения. У лиц, получающих стероиды во второй половине дня или вечером, гиперкортицизм развивается быстрее и при меньших суточных дозах экзогенных препаратов, чем у пациентов, терапия которых ограничена только утренними дозами или использованием альтернирующей методики. Различия в выраженности ятрогенного гиперкортицизма опре-

деляются различиями активности ферментов, участвующих в деградации введенных стероидов и их связывании.

Отдельной группой для дифференциального диагноза являются лица (10–20%), у которых при КТ случайно обнаруживают надпочечниковые новообразования без признаков гормональной активности (инциденталомы), редко бывающие и злокачественными. Диагноз основывается на исключении гормональной активности по уровню и суточному ритму кортизола и других надпочечниковых стероидов.

Лечение и прогноз. Изначально общее состояние пациента должно поддерживаться высоким потреблением протеинов и адекватным потреблением калия. Тактика лечения определяется формой гиперкортицизма.

Опухоли гипофиза, вырабатывающие избыточное количество АКТГ, подлежат хирургическому удалению либо лучевой абляции. В случае центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма и выявления аденомы гипофиза преимущественным методом лечения является селективная транссфеноидальная аденомэктомия или (при макроаденоме) транскраниальная аденомэктомия. Методы выбора нейрохирургического лечения включают эндоназальный субмукозный транссептальный доступ и эндоскопический подход. Послеоперационный гипокортицизм, не смотря на необходимость заместительной терапии, расценивается как благоприятный эффект, поскольку адекватная заместительная терапия обеспечивает компенсацию и несравнимо более высокое качество жизни, чем при гиперкортицизме.

При отсутствии аденомы гипофиза и центральном АКТГ-зависимом гиперкортицизме применяют различные варианты лучевых воздействий на область гипофиза. Лучевая терапия и лучевая радиохirurgия предполагают радиационное облучение для уничтожения опухолевых клеток. Типы облучений, используемые при центральном гиперкортицизме: традиционная лучевая терапия (гамма-терапия в дозе 40–60 Гр) – облучение области гипофиза из источника вне тела; стереотаксическая радиохirurgия – интенсивные пучки излучения направлены непосредственно на опухоль с большой точностью; радиотерапия протонным пучком – пучок протонов (положительно заряженных частиц), непосредственно направленных на опухоль (в дозе 40–60 Гр).

При отсутствии микроаденомы гипофиза назначают ингибиторы стероидогенеза – производные орто-пара-дихлорди-

фенилтрихлорметилметана – ДДТ (хлодитан, митотан); аминоглутетимид (ориметен, мамомит, элиптен); кетоконазол (низорал в дозе от 600–800 до 1200 мг/сут под контролем кортизола). При лечении кетоканазолом возможно нарушение функции печени: от незначительного повышения активности АЛТ и АСТ до тяжелого поражения печени.

При отсутствии терапевтического эффекта возможно проведение односторонней и даже двусторонней адреналэктомии (лапароскопической или «открытой»). Билатеральная адреналэктомия применяется у пациентов с гипофизарным гиперкортицизмом, у которых не появляется эффекта после нейрохирургического лечения и облучения. После адреналэктомии необходима пожизненная заместительная терапия ГКС. В последние годы двусторонняя адреналэктомия проводится редко, так как после операции в случае неудаленной аденомы гипофиза возможно развитие синдрома Нельсона (прогрессирующего роста АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза). Синдром Нельсона наблюдается менее чем у 50% пациентов, перенесших адреналэктомию, и проявляется выраженной гиперпигментацией, развивающейся после адреналэктомии вследствие продолжающегося увеличения гипофиза и значительного повышения секреции АКТГ и предшественников. Риск развития синдрома Нельсона снижается при прохождении пациентом облучения гипофиза. В случае прогрессивного роста аденомы гипофиза показания для гипофизэктомии такие же, как и при любой опухоли гипофиза: увеличение в размере со смещением окружающих структур, развитием нарушения полей зрения, давление на гипоталамус и другие осложнения. После оперативного лечения гипофиза может быть рекомендовано облучение, если оно не было проведено предварительно.

Медикаментозная терапия гиперкортицизма включает возможное использование препаратов, воздействующих на продукцию АКТГ (агонисты дофамина, аналоги соматостатина, лиганды PPAR γ), продукцию стероидов в надпочечниках (кетоконазол, метирапон, митотан, аминоглутетимид) и блокаду рецепторов ГКС (мефипристон). Эффективность медикаментозной терапии при центральном гиперкортицизме низкая, поэтому она является паллиативным методом. В настоящее время разработан аналог соматостатина мультирецепторного действия – пасиреотид, эффективность которого при цен-

тральном гиперкортицизме подтверждена в клинических исследованиях.

При выявлении объемного образования надпочечника с гормональной активностью, определяющей синдром гиперкортицизма, показано хирургическое лечение с учетом размеров опухоли и ее взаимоотношений с окружающими органами и тканями. Пациенты должны получать кортизол во время операции и в послеоперационном периоде, так как нетуморозная кора надпочечников будет подавлена и атрофирована. При мультинодулярной гиперплазии надпочечников может быть необходима билатеральная адреналэктомия. Даже после тотальной адреналэктомии у некоторых пациентов наблюдается функциональное восстановление органа. При наличии доказательств злокачественного роста адренокортикальной карциномы после хирургического лечения используют химиотерапевтическое лечение ингибиторами стероидогенеза.

Лечение АКТГ-эктопического синдрома заключается в удалении негипофизарной опухоли, продуцирующей АКТГ, и проводится в зависимости от локализации и стадии первичной опухоли с учетом тяжести выраженности гиперкортицизма. Однако в некоторых случаях опухоль является диссеминированной и не может быть удалена. При наличии метастазов удаление первичной опухоли не всегда обоснованно. Решение этого вопроса является прерогативой хирургов-онкологов. Для оптимизации состояния пациента и ликвидации гиперкортицизма возможно использование терапии ингибиторами стероидогенеза (метирапон 500 мг внутрь 3 раза в день до суточной дозы 6 г, или митотан 0,5 г внутрь 1 раз в сутки с увеличением дозы до максимальной 3–4 г/сут, или кетоконазол 400–1200 мг внутрь 1 раз в сутки). Определения продукции кортизола могут быть ненадежными, возможно развитие тяжелой гиперхолестеролемии и симптомов гипокортицизма. Альтернативно кортикостероидные рецепторы могут блокироваться мифепристоном – блокатором рецепторов ГКС и прогестерона. Иногда АКТГ-секретирующие опухоли отвечают на лечение аналогами соматостатина длительного действия, однако применение более двух лет требует наблюдения в связи с возможностью развития гастрита, желчнокаменной болезни, холангита, желтухи и мальабсорбции витамина В₁₂.

При ятрогенном гиперкортицизме необходимо минимизировать дозу ГКС или полностью их отменить. Принципиальное значение имеет выраженность соматической патологии,

явившейся показанием для назначения ГКС. Параллельно можно назначить симптоматическую терапию, направленную на устранение выявленных нарушений.

Выраженность гиперкортицизма и прогрессирование патологии определяют необходимость симптоматической терапии – гипотензивных препаратов, спиронолактона, препаратов калия, гипогликемизирующих и противоостеопоротических средств.

Прогноз зависит от формы гиперкортицизма и адекватности проведенного лечения. При своевременном и правильном лечении прогноз благоприятный, однако тяжесть гиперкортицизма определяет степень негативности прогноза. Основные риски негативного прогноза связаны с возможным развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, инсульт, недостаточность кровообращения); остеопорозом с компрессией тел позвонков, патологическими переломами и нарушениями двигательной активности вследствие миопатии; СД с его «поздними» осложнениями; иммуносупрессией и развитием инфекций и (или) сепсиса. При опухолевых формах гиперкортицизма прогноз зависит от стадии опухолевого процесса.

6.4. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, *врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, надпочечниковая вирилизация, синдром Апера – Галле*) – наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, при котором нарушается кодирование ферментов, участвующих в стероидогенезе, с последующим недостатком в организме ГКС или избытком андрогенов.

Этиология и патогенез. В основе ВДКН лежит наследственное (аутосомно-рецессивное) нарушение ферментативного гидроксирования предшественников кортизола, что вследствие существования механизма обратной связи приводит к повышенной секреции АКТГ и вторично – к увеличенному производству андрогенов.

Частота выявления ВДКГ колеблется в пределах 1 : 5000–1 : 15 000. В зависимости от нарушений продукции различных ферментов стероидогенеза (рис. 6.8) ВДКН может быть подразделена на следующие формы:

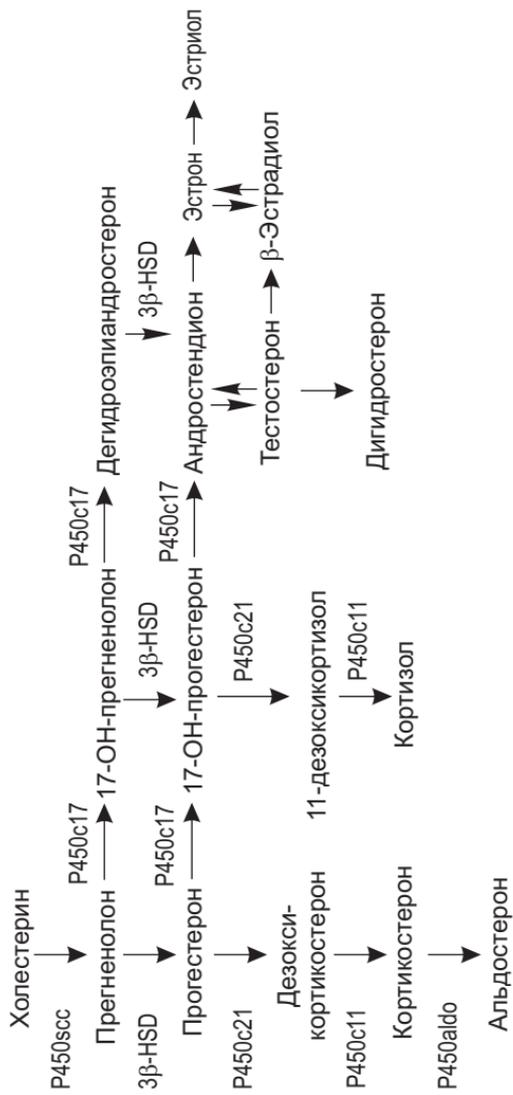


Рис. 6.8. Схема надпочечникового стероидогенеза: P450scc – ферментотщепления боковой цепи (20, 22-десмолаза); P450c17 – 17 α -гидроксилаза и C20–22-лиаза; 3 β -HSD – 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа и Δ 5, 4-изомераза; P450c21 – 21-гидроксилаза; P450c11 – 11 β -гидроксилаза; P450aldo – альдостеронсинтаза

- недостаточность 21-гидроксилазы (CYP21) – ключевого фермента синтеза кортизола и альдостерона (классическая и неклассическая формы);

- недостаточность 11 β -гидроксилазы (CYP11B1) – ключевого фермента синтеза альдостерона и 11-гидроксиандростендиона (классическая и неклассическая формы);

- недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы (3 β -HSD) – ключевого фермента синтеза прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона;

- недостаточность 17 α -гидроксилазы (CYP17) – ключевого фермента синтеза кортизола и андростендиона с недостаточностью 17,20-лиаза или без нее;

- недостаточность 20,22-десмолазы (CYP11A1) – фермента-регулятора конверсии холестерина в прегненолон и являющегося предшественником всех стероидов вследствие мутации гена StAR (липоидная дисфункция коры надпочечников);

- недостаточность 18-гидроксилазы (CYP11B2) – ключевого фермента синтеза альдостерона (сольтерияющая форма ВДКН);

- недостаточность метилоксидазы I и II типа.

В 90–95% случаев ВДКН вызвана дефицитом 21-гидроксилазы, в 2–3% – дефицитом 11 β -гидроксилазы; в 2% – дефицитом 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и еще более редко другими ферментопатиями.

В зависимости от выраженности генетического дефекта различаются *полные* и *частичные формы* ВДКН. Выделяют также *классические варианты* болезни, проявляющиеся сразу после рождения ребенка (в неонатальном периоде), и *неклассические*, проявляющиеся у детей в старшем возрасте, в периоде пубертата или у взрослых.

Развитие недостаточности 21-гидроксилазы определено геном P450c21, который локализуется на коротком плече 6-й хромосомы (6p) и представлен в виде активного гена (CYP21) или в виде неактивного псевдогена (CYP21P) вблизи локуса HLA, кодирующего 4-й компонент комплемента (C4A и C4B). Эта форма ВДКН встречается наиболее часто из перечисленных ферментных нарушений коры надпочечников. При недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, что сопровождается снижением образования кортизола и накоплением его предше-

ственников (17-гидроксипрогестерона, прегненолона, 17-гидроксиpregненолона и прогестерона), которые в сетчатом слое коры надпочечников в повышенных количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены – ДГЭАС, d₄-андростендион и тестостерон.

Нарушение биосинтеза кортизола вследствие существования механизма обратной связи приводит к повышенной секреции АКТГ и гиперплазии надпочечников. При этом надпочечники интенсивно образуют и высвобождают аномальные стероиды, обладающие биологической активностью андрогенов. В результате у женщин с адреногенитальным синдромом развивается вирилизм – вторичные мужские половые признаки (гирсутизм – мужской тип оволосения, характерное для мужчин строение скелета и произвольных мышц, массивный клинтор, а также низкий тембр голоса). Рост содержания стероидов со свойствами андрогенов в циркулирующей крови ведет к падению секреции аденогипофизом гонадотропинов. В результате у больных девочек не происходит становления нормального менструального цикла (олигоменорея).

Возможен другой механизм развития патологии: избыток андрогенов, прогестерона и 17-ОПГ приводит к угнетению сользадерживающей активности альдостерона на уровне канальцев почек. При вирильной форме влияние на потерю натрия организмом избыточно образующихся прогестерона и 17-ОПГ компенсируется секрецией альдостерона, а при сольтеряющей форме вследствие более глубокого нарушения дефекта 21-гидроксилазы снижено образование альдостерона.

Дефицит 21-гидроксилазы

Клиническая картина. Вирильная форма синдрома, обусловленная частичной недостаточностью 21-гидроксилазы, сопровождается гиперпродукцией андрогенов, начинающейся еще внутриутробно, что приводит к андрогенизации вторичных половых признаков плода и рождению девочек с признаками ложного женского гермафродитизма. Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов (мошонка без яичек и гипоспадия). Внутренние половые органы (яичники, матка с придатками) остаются женскими. У плодов мужского пола недостаточность 21-гидроксилазы приводит к небольшим изменениям: незначительное увеличе-

ние наружных половых органов, полового члена и пигментация мошонки. Имеет место гиперпигментация наружных половых органов, кожных складок, ареол вокруг сосков, анального отверстия. Иногда у детей бывают периоды резкого повышения температуры тела, что объясняют выбросом в кровь избыточного количества одного из надпочечниковых андрогенов – этиохоланолона.

Если в раннем детском возрасте диагноз не поставлен, то в дальнейшем характерно появление признаков преждевременного полового созревания (в среднем в 2–4 года), сопровождающегося маскулинизацией, ранним половым оволосением, низким голосом, акне, ускорением роста. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и возникают эрекции. Отмечается ускорение роста и окостенения костей скелета, развития мышечной системы. Сначала больные дети обгоняют в росте своих сверстников, а в дальнейшем вследствие раннего закрытия зон роста они остаются низкорослыми. Степень выраженности указанных симптомов может варьировать в довольно широких пределах.

Сольтеряющая форма синдрома вызвана полным блоком 21-гидроксилазы и характеризуется снижением секреции кортизола и альдостерона, несмотря на избыточное образование АКТГ, что ведет помимо андрогенизации к усиленному выводу из организма натрия и хлоридов, а также к гиперкалиемии и развитию симптомов острой недостаточности надпочечников, требующих проведения неотложных мероприятий. Ранние симптомы: появляется с рождения рвота фонтаном, как правило, не связанная с приемом пищи, жидкий стул, развивается экзикоз (потеря жидкости), возможны судороги. Прогрессирующее нарушение водно-солевого баланса заканчивается коллапсом и расстройством сердечного ритма, а затем смертью. Клиническая картина при этой форме напоминает пилоростеноз (нарушение опорожнения желудка вследствие сужения его выходного отдела). Если при тяжелой степени сольтеряющего синдрома болезнь не диагностируется в первые дни, то прогноз заболевания может оказаться серьезным.

Возможно наличие более ярких симптомов вирилизации, особенно у девочек (полное заращение половой щели и появление мошоночноподобного образования – псевдогермафродитизм).

Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы развивается при наличии остаточной активности ферментов, не характеризуется потерей натрия. У новорожденных женского пола имеются нормальные гениталии. В подростковом и пубертатном возрасте развивается гирсутизм, акне выявляется в позднем детстве, при преждевременном половом созревании или акселерации роста. У подростков или взрослых синдром проявляется вирилизацией, олигоменореей, гирсутизмом, у женщин – нерегулярными менструациями, вторичным СПКЯ и бесплодием. Описаны случаи, когда женщины при наличии нерегулярных месячных имели беременность и роды, а в последующем наступала аменорея, бесплодие.

Дефицит 11 β -гидроксилазы

Для нормальной синтеза ГКС и минералокортикоидов необходима 11 β -гидроксилаза. Она существует в двух изоформах, которые кодируются генами, локализованными на 8q21–q22 (CYP11B1 и CYP11B2). Мутации генов сопровождаются нарушением синтеза кортизола в пучковой зоне коры надпочечников и накоплением дезоксикортикостерона и его предшественников, вызывающих гипертензию или патологию синтеза альдостерона в клубочковой зоне с развитием клинической картины сольтеряющего синдрома. В большинстве случаев дефицит 11 β -гидроксилазы приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, который оказывает минералокортикоидное действие, способствуя задержке натрия в организме и развитию АГ. Недостаточное образование кортизола приводит по принципу обратной связи к гиперсекреции АКТГ, гиперплазии надпочечников; наряду с повышением образования дезоксикортикостерона наблюдается увеличение секреции андрогенов, способствующих развитию вирилизации различной степени.

Клиническая картина. Артериальная гипертензия может быть незначительной или даже отсутствовать у детей раннего возраста, ее проявления не коррелируют с наличием и степенью выраженности гипокалиемии или степенью выраженности вирилизации. Манифестация процесса наступает после трех лет, но бывает и более раннее начало. Длительная АГ осложняется кровоизлияниями в мозг с развитием неврологической симптоматики, декомпенсацией сердечной

деятельности, изменением глазного дна, сосудов почек и т.д. Активность ренина в плазме крови не повышена, так как при этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки.

При недостаточности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы у новорожденных обоего пола выявляется клиническая картина сольтеряющего синдрома различной степени тяжести. У новорожденных мальчиков эти нарушения сочетаются с псевдогермафродитизмом, а у девочек имеется нормальная дифференцировка наружных половых органов и умеренная вирилизация вследствие того, что дегидроэпиандростерон оказывает слабое андрогенное действие.

При неполной недостаточности фермента, даже при наличии нарушений развития наружных половых органов у мальчиков, правильный диагноз в некоторых случаях устанавливается только в пубертатном периоде. Дифференцировка наружных половых органов у девочек в норме; может иметь место умеренная клиторомегалия. Поэтому часто диагноз устанавливается только при наступлении адrenaрхе.

При неклассической форме заболевания вирилизация развивается после адrenaрхе или наступления пубертата. Характерное проявление данной патологии – низкорослость, причем у девочек рост часто на 5–10 см ниже, чем можно предполагать исходя из роста их родителей. При этом часто выявляются поликистозные яичники. У мальчиков вирилизация проявляется в виде ускоренного роста и увеличения наружных половых органов.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике ВДКН следует понимать, что только раннее его выявление позволяет своевременно инициировать лечение и провести правильное определение пола, поэтому для диагностики наиболее часто встречающихся форм ВДКН применяют неонатальный скрининг, основанный на определении уровня 17-ОПГ в капле крови из пятки доношенных новорожденных детей, нанесенной на фильтровальную бумагу.

Кроме того, используется пренатальная диагностика, позволяющая установить диагноз в сроке 8–12 и 18–20 недель беременности. При этом рекомендуется проведение HLA-типирования (ген HLA B14 или B47 в сочетании с CYP21B) в комбинации с определением 17-ОПГ и андростендиона в амниотической жидкости.

При необходимости верификации диагноза после рождения ребенка исследуется уровень натрия и калия, тощаковая гликемия (характерно выявление гипогликемии), мочевины (повышение уровня мочевины при обезвоживании). Отмечается повышение активности ренина плазмы, уровня андрогенов, особенно тестостерона, сниженная продукция кортизола и (или) альдостерона, повышение уровня сывороточного АКТГ.

Дефицит 21-гидроксилазы сопровождается повышением сывороточного уровня 17-ОПГ и мочевого уровня прегнантриола (метаболит 17-ОПГ). Диагноз недостаточности 21-гидроксилазы устанавливается, если базальные и стимулированные АКТГ (тест с синтетическим аналогом АКТГ, 125–250 мкг внутривенно) уровни 17-ОПГ и надпочечниковых андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке крови повышены и снижаются на фоне лечения ГКС. Диагноз подтверждается, если базальный уровень 17-ОПГ выше 100 нг/дл, а стимулированный уровень выше 1000 нг/дл. Дефицит 11 β -гидроксилазы характеризуется повышением сывороточного уровня 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и их мочевых метаболитов (tetrahydrocompound-S). Обе формы ВДКН проявляются повышением 24-часовой экскреции 17-кетостероидов с мочой (мочевые метаболиты андрогенов). Сольтеряющая форма сопровождается низким уровнем альдостерона, гипонатриемией, гиперкалиемией и повышением активности ренина плазмы, обусловленной гиповолемией. Гипертензивные формы ВДКН (дефицит 11 β -гидроксилазы и 17 β -гидроксилазы) проявляются подавлением активности ренина плазмы и гипокалиемией.

При патологии гениталий обязательны кариотипирование (определение хромосомного пола при патологии гениталий), УЗИ малого таза (выявление матки, аномалий почек) и урогенитограмма (оценка анатомического строения гениталий). Кроме того, в комплекс обследования включают определение уно- или билатерального изменения надпочечников с помощью КТ, рентгенологическое определение костного возраста, развития ребенка и соответствия пубертатному оволосению, размерам клитора, изменения скорости линейного роста.

Дифференциальный диагноз зависит от возраста пациента и формы заболевания. Наиболее часто он проводится с вирилизующей опухолью надпочечников, при которой у детей

вирилизация гениталий проявляется только в увеличении клитора. Урогенитального синуса не бывает, так как гиперандрогения начинается после рождения при сформированных по женскому типу гениталиях и при визуализации надпочечников отмечается одностороннее увеличение. В детском возрасте необходимо проведение анализа отличий от генетических синдромов, нарушений половой дифференцировки и преждевременного полового развития. У взрослых с неклассической формой ВДКН диагноз устанавливается методом исключения и с учетом перечисленных выше лабораторных критериев.

Лечение. Основным методом лечения ВДКН является пожизненная заместительная терапия ГКС. При необходимости назначаются минералокортикоиды и регидратационная терапия с целью возмещения потери солей.

Цель лечения – нормализация развития скелета, роста, полового развития, а также электролитного баланса у детей, а при неклассической форме – восстановление фертильности и устранение признаков андрогенизации у женщин.

Лечение проводится ГКС посредством обеспечения супрессии повышенного уровня АКТГ. Оптимальным препаратом для супрессивной терапии считается гидрокортизон, который назначают в дозе 10–15 мг/м²/сут в 3 приема с контролем уровня 17-ОПГ. Суточные дозы преднизолона: до 5 лет – 5 мг; 6–12 лет – 5–7,5 мг; 13–18 лет – 10–15 мг (0,5 мг дексаметазона соответствует 3,5 мг преднизолона).

При наличии выраженного электролитного дисбаланса кроме инфузионной терапии проводится лечение минералокортикоидами (флудрокортизон 0,05–0,2 мг/сут под контролем уровня электролитов).

Существует точка зрения, что возможно длительное использование комбинации четырех препаратов: ГКС (супрессия АКТГ и надпочечниковой продукции андрогенов), минералокортикоидов (снижение концентрации ангиотензина II), ингибиторов ароматазы (снижение скорости созревания скелета) и флутамида (блокатор рецепторов андрогенов для снижения вирилизации).

Хирургическое лечение, объем которого определяется индивидуально, направлено на то, чтобы строение наружных половых органов соответствовало полу, в котором воспитывается ребенок, или генетическому полу. Зачастую пациенты и родители нуждаются в психологической поддержке.

Если ВДКН сопровождается дефицитом половых гормонов, то для стимуляции развития вторичных половых признаков в пубертатном возрасте проводится заместительная терапия андрогенами или эстрогенами (девочкам назначается заместительная терапия этинилэстрадиолом, затем циклическая заместительная терапия; мальчикам с женским фенотипом – заместительная терапия этинилэстрадиолом с 11–12 лет; мальчикам с мужским фенотипом – заместительная терапия тестостероном). Своевременная инициация адекватного лечения обеспечивает нормальное половое развитие и сохранение трудоспособности и фертильности. При планировании беременности необходимо генетическое консультирование.

Поскольку ВДКН является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, для его профилактики семьям, где имелись случаи ВДКН, необходимо воспользоваться возможностями медико-генетического консультирования, а также пренатальной диагностики.

6.5. Инциденталома надпочечников

Инциденталома надпочечников – опухоль надпочечника (надпочечников), выявленная при топическом обследовании не по поводу надпочечниковой патологии. Инциденталома надпочечника может оказаться как активно производящей различные гормоны, так и гормонально-неактивной; может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность; может быть как злокачественной, так и доброкачественной.

По данным секционной статистики, частота выявления инциденталом составляет в среднем 6% случаев (от 1 до 32%); по результатам КТ инциденталомы выявляют у 4% пациентов, при этом частота увеличивается с возрастом (от 0,2% в возрасте 30 лет до 7% в возрасте 70 лет). При углубленном обследовании у 4% пациентов выявляется рак различной локализации, т.е. инциденталома может быть метастазом.

Этиология и патогенез. Надпочечниковые инциденталомы могут иметь различную природу.

Надпочечниковые опухоли:

- адренокортикальные – рак, аденома, макронодулярная гиперплазия, врожденная надпочечниковая гиперплазия;

- мозгового слоя – феохромоцитомы, нейробластома;
- внеорганные (неспецифичные) – миелилиома, гамартрома, шваннома, липома, тератома, метастазы, гемангиома.

Другие причины:

- инфекции – абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии;
- кисты;
- псевдонадпочечниковые опухоли – образования почек, поджелудочной железы, селезенки, аневризмы сосудов;
- артефакты.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Из определения очевидно, что инциденталомы надпочечника является случайной находкой, поэтому клинические признаки не анализируются, а максимальную значимость приобретает дифференциально-диагностическая тактика. В то же время при наличии надпочечниковой инциденталомы в 5–8% случаев диагностируется субклинический гиперкортицизм, в 5% – феохромоцитомы, в 1% – альдостерома.

План обследования зависит от клинических проявлений индивидуума и включает исследование гормональной активности и определение злокачественного потенциала опухоли (рис. 6.9).

Гормональное тестирование базируется на первичных высокочувствительных тестах. Для исключения эндогенного гиперкортицизма используют подавляющий дексаметазоновый тест и суточную экскрецию кортизола (двукратно). Феохромоцитомы исключаются после получения нормальных показателей суточной экскреции фракционированных метанефринов в плазме. Исключение гиперальдостеронизма проводится только при наличии АГ и базируется на определении соотношения альдостерон/ренин. Высокоспецифичные подтверждающие тесты выполняются при выявлении гормональной активности.

Лечение. Тактика лечения инциденталомы зависит от ее размеров и злокачественного потенциала (рис. 6.9). Выявление инциденталомы надпочечников обязывает проводить сбор семейного анамнеза с активным выяснением возможного спектра генетических нарушений.

В основе выбора тактики лечения лежит оценка размеров опухоли, ее рентгенологических характеристик и (в некоторых случаях) уточнение причин развития инциденталомы.

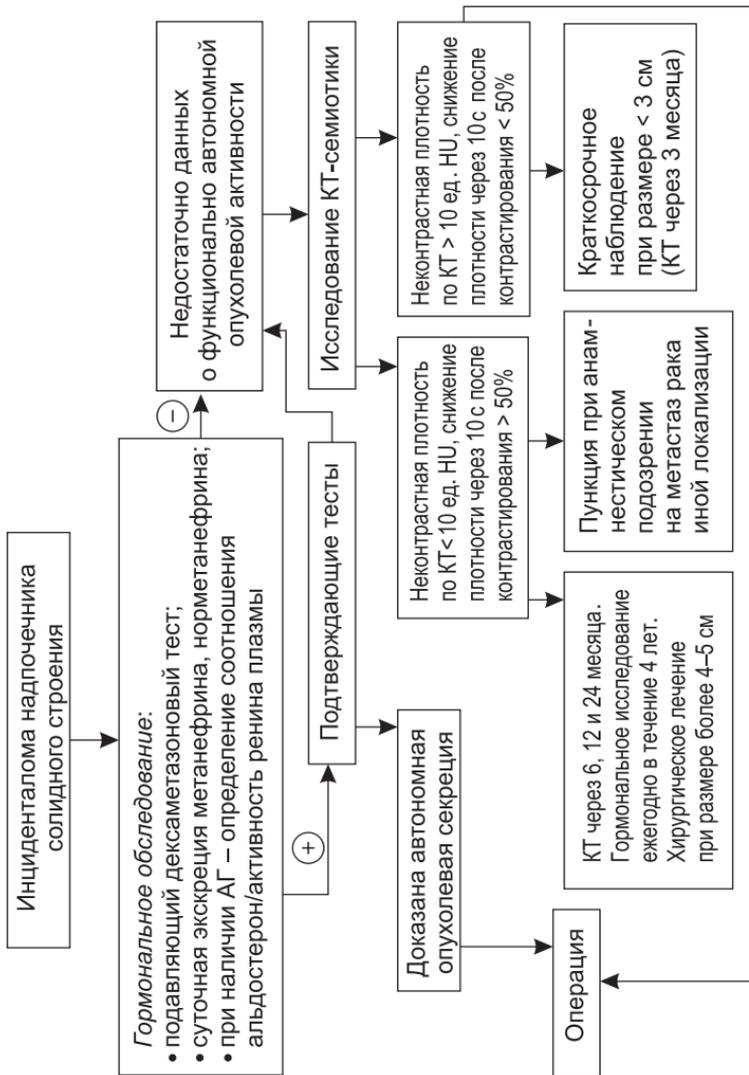


Рис. 6.9. Алгоритм диагностики и лечения инциденталомы надпочечника

6.6. Гиперальдостеронизм

Гиперальдостеронизм – синдром, обусловленный гиперсекрецией минералокортикоидного гормона коры надпочечников – альдостерона, сопровождающийся АГ и выраженными электролитными нарушениями.

Принято выделять *первичный гиперальдостеронизм* (следствие первично избыточной продукции альдостерона непосредственно в клубочковом слое коры надпочечников) и *вторичный* (результат стимуляции продукции альдостерона за счет воздействия патологических факторов, находящихся вне надпочечников). Кроме того, выделяют группу заболеваний, которые характеризуются сходной симптоматикой, не сопровождающейся повышенным уровнем альдостерона (синдромы, имитирующие гиперальдостеронизм). Частота первичного гиперальдостеронизма у пациентов с АГ колеблется в пределах 5–15%.

6.6.1. Первичный гиперальдостеронизм

Этиология и патогенез. *Первичный альдостеронизм*, впервые описанный Конном (J.W. Conn) в 1956 г., в большинстве случаев – результат автономной солитарной альдостерон-продуцирующей аденомы надпочечников (*синдром Конна*), реже – макро- или микронодулярной двусторонней гиперплазии (*идиопатический гиперальдостеронизм*) либо рака надпочечников. В большинстве случаев выявляется односторонняя аденома надпочечников, обычно небольших размеров (до 3 см в диаметре), встречающаяся с равной частотой с обеих сторон. Кроме того, выделяют *семейный гиперальдостеронизм*, подавляемый ГКС и характеризующийся сохраненной чувствительностью к гипофизарному АКТГ (семейный гиперальдостеронизм I типа), который развивается вследствие образования дефектного фермента при кроссинговере генов 11- β -гидроксилазы и альдостеронсинтетазы, расположенных на 8-й хромосоме. В результате указанной поломки оба гена становятся чувствительными к АКТГ и синтез альдостерона инициируется не только в клубочковой, но и в пучковой зоне коры надпочечников, что сопровождается повышением продукции альдостерона и метаболитов 11-дезоксикортикостерона (18-оксокортизола и 18-гидроксиокортизола).

Альдостерон является основным минералокортикоидом надпочечников, регулирующим задержку натрия и потерю калия. В различных органах (почках, слюнных и потовых железах, клетках слизистой кишечника) альдостерон обеспечивает обмен электролитов между внутри- и внеклеточной жидкостью. Так, в почках альдостерон вызывает перенос натрия из просвета дистальных канальцев в канальцевые клетки в обмен на калий и водород.

Секреция альдостерона регулируется ренин-ангиотензиновой системой, в меньшей степени – АКТГ, концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке, а также простагландинами и кинин-калликреиновой системой. Снижение кровотока в афферентных почечных артериолах вызывает секрецию ренина – протеолитического фермента, находящегося в юкстагломерулярных клетках почек. Ренин, местом секреции которого является юкстагломерулярный аппарат кортикальных нефронов, обеспечивает образование и превращение ангиотензиногена печени в ангиотензин I (декапептид – Асп-Арг-Вал-Тир-Илей-Гис-Про-Фала-Гис-Лей), который с помощью АПФ трансформируется в ангиотензин II (октапептид – Асп-Арг-Вал-Тир-Илей-Гис-Про-Фала), непосредственно вызывающий секрецию альдостерона и в меньшей степени секрецию кортизола и некоторых других стероидов. Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона и вызывает сужение артериол, что может быть вызвано действием, опосредованным через симпатическую нервную систему. Задержка натрия и воды, вызванная повышенной секрецией альдостерона, увеличивает объем циркулирующей крови и снижает выделение ренина. Усиление высвобождения ренина наблюдается при переходе тела из горизонтального положения в вертикальное, снижении внутрисосудистого давления и объема вследствие дегидратации, кровотечения, приема диуретиков, гипоальбуминемии, при стрессовых ситуациях, повышении активности симпатической нервной системы, ограничении приема натрия, стимуляции секреции простагландинов, глюкагона, брадикинина, сердечной недостаточности и циррозе печени, снижении кровотока в почечной артерии.

Заболевание чаще встречается у женщин (в 2 раза чаще, чем у мужчин), как правило, в возрасте от 30 до 50 лет. Поскольку основной симптом гиперальдостеронизма – АГ, принципиальное значение имеет тот факт, что первичный гиперальдостеронизм выявляют примерно у 1% общей популяции

больных с АГ. Причина заболевания неизвестна. Следует помнить, что гиперальдостеронизм, обусловленный гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников, характеризуется сохранением чувствительности к стимуляции ангиотензином II.

Патогенез первичного гиперальдостеронизма связан с избыточным накоплением натрия в сыворотке крови и увеличением экскреции калия с мочой. В результате отмечается внутриклеточная гипокалиемия и частичное замещение ионов калия в клетке ионами водорода из внеклеточной жидкости, что сопровождается стимуляцией выведения хлора с мочой и обуславливает развитие гипохлоремического алкалоза. Стойкая гипокалиемия приводит к поражению почечных канальцев, которые теряют способность концентрировать мочу, а клинически это сопровождается полиурией, гипостенурией и вторичной полидипсией. Одновременно гипокалиемия ведет к снижению чувствительности к АДГ, что усугубляет полиурию и полидипсию. В то же время гипернатриемия вызывает задержку воды с развитием гиперволемии и АГ. Важно, что, несмотря на задержку натрия и жидкости, при первичном гиперальдостеронизме не развиваются отеки (феномен ускользания). Это объясняется повышением минутного объема сердца, АГ и гипертензионным диурезом. Постоянная гиперсекреция альдостерона приводит к прогрессирующей гипокалиемии, что определяет развитие гиперкалиемической миопатии и появление дегенеративных изменений в мышцах. Длительное наличие гиперальдостеронизма сопровождается осложнениями, обусловленными АГ (инфаркт миокарда, инсульт) и специфической гипертрофией миокарда.

Клиническая картина. У большинства пациентов имеется АГ (диастолическая), сопровождающаяся головными болями (синдром АГ) и не поддающаяся лечению гипотензивными препаратами в среднетерапевтических дозах. Гипертонические кризы могут провоцироваться тиазидными или петлевыми диуретиками и сопровождаться кардиальной либо мозговой симптоматикой. Повышение АД в комплексе с гипокалиемией обуславливает электрокардиографические нарушения: появляется уплощение или инверсия зубца Т, снижение сегмента ST, удлиняется интервал QT, появляется выраженная волна (зубец) U. Регистрируются сердечные аритмии и экстрасистолия, признаки гипертрофии левого желудочка. При первичном гиперальдостеронизме отеки отсутствуют, в то

время как при вторичном отечный синдром является патогенетической основой заболевания.

Характерные симптомы гиперальдостеронизма – развитие мышечной слабости (миопатический синдром), утомляемости и снижение работоспособности вследствие гипокалиемии. Мышечная слабость резко усиливается при физической нагрузке или появляется внезапно. Степень выраженности слабости ограничивает возможность передвижения, минимальной физической работы. Возможны парестезии, локальные судороги. В результате нарушения способности почек концентрировать мочу развивается полиурия и гипостенурия, часто сопровождающиеся вторичной полидипсией (полиурический синдром). Характерный симптом – никтурия с преобладанием ночного диуреза над дневным.

В зависимости от степени проявления перечисленных выше симптомов возможны различные варианты течения заболевания до установления диагноза:

- кризовый вариант сопровождается гипертоническими кризами и выраженной нейромышечной симптоматикой (адинамия, парестезии, судороги);
- постоянная форма АГ с постоянной мышечной слабостью, степень которой уступает кризовой форме;
- вариант без значимой АГ с преобладанием в момент криза преходящих нейромышечных расстройств.

Поскольку основным проявлением гиперальдостеронизма является АГ, заболевание характеризуется значимым повышением риска сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака, аритмии сердца, патология периферических сосудов). Достаточно часто первичный гиперальдостеронизм не сопровождается гипокалиемией. Как правило, в патологический процесс вовлечены оба надпочечника (обусловлено генетическим характером патологии), а адекватное терапевтическое лечение не только облегчает состояние пациента, но и снижает сердечно-сосудистые риски.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика первичного гиперальдостеронизма включает два обязательных этапа: доказательство гиперальдостеронизма и диагностику нозологической формы заболевания. Показания для проведения диагностического поиска первичного гиперальдостеронизма включают:

- наличие АГ с АД > 160–179/100–109 мм рт. ст., резистентной к медикаментозной терапии;
- сочетание АГ и гипокалиемии (самостоятельной или вызванной диуретиками);
- сочетание АГ и инциденталомы надпочечников;
- сочетание АГ и отягощенного семейного анамнеза в отношении раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- пациенты с АГ, имеющие родственников I степени с первичным гиперальдостеронизмом.

Доказательствами первичного гиперальдостеронизма служат следующие показатели:

- уровень сывороточного калия менее 3,5–3,6 ммоль/л при отсутствии приема диуретиков и ингибиторов АПФ в течение двух недель и не менее чем двукратно (облигатный показатель, который позволяет при уровне калия менее 3,0 ммоль/л прекратить исследования на этом этапе и перейти к топической диагностике);
- уровень ренина снижен (активность ренина плазмы);
- уровень альдостерона в крови повышен;
- повышение соотношения концентрации альдостерона и активности ренина плазмы (АРП):

$$\frac{\text{Альдостерон, нг/дл}}{\text{АРП, нг/мл/ч}} > 30 \text{ или } \frac{\text{Альдостерон, пмоль/л}}{\text{АРП, нг/мл/ч}} > 750;$$

- суточная экскреция метаболитов альдостерона с мочой (альдостерон-18-глюкоронит) повышена.

Наиболее значимый критерий для диагностики первичного гиперальдостеронизма – не абсолютные значения концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, а индекс их соотношения. Кроме того, проводя исследования, нужно учитывать ятрогенные влияния на оценочные параметры (табл. 6.6).

В сложных случаях могут быть использованы фармакодинамические пробы.

Проба с нагрузкой натрия хлоридом. Пациенту дается 6 г поваренной соли орально ежедневно в течение трех дней под контролем экскреции натрия и калия с оценкой суточной экскреции альдостерона с утра третьего дня теста (повышение экскреции альдостерона более 12–14 мг/сут – критерий первичного гиперальдостеронизма).

Таблица 6.6. Факторы, влияющие на диагностические параметры при первичном гиперальдостеронизме

Фактор	Альдостерон	Ренин	АРС
Медикаменты:			
β-блокаторы	↓	↓↓	↑
центральные α ₂ -миметики	↓	↓↓	↑
нестероидные противовоспалительные средства	↓	↑↑	↓
калийтеряющие диуретики	→↑	↑↑	↓
калийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓
ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓
блокаторы АТ-рецепторов	↓	↑	↓
Ca ²⁺ -блокаторы (группа дигидропиридинов)	→↓	↓↑	↑
ингибиторы ренина	↓	↓АРП, ↑ПКР	↓
Уровень калия:			
гипокалиемия	↓	→↑	↓
гиперкалиемия	↑	→↓	↑
Натриевая диета:			
ограничение	↑	↑↑	↓
избыток	↓	↓↓	↑
Пожилыи возраст	↓	↓↓	↑
Другие состояния:			
ХБП	→	↓	↑
псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑
беременность	↑	↑↑	↓
реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓
злокачественная АГ	↑	↑↑	↓

Проба с изотоническим раствором хлорида натрия. Пациенту в горизонтальном положении вводят 2 л 0,9%-го раствора натрия хлорида медленно (в течение не менее 4 ч) и после окончания пробы определяют уровень альдостерона, который не снижается при первичном гиперальдостеронизме.

Проба со спиронолактоном. В течение трех дней пациент получает по 400 мг/сут спиронолактона orally. Повышение уровня калия более чем на 1 ммоль/л подтверждает гиперальдостеронизм.

Проба с фуросемидом. Пациенту назначают 0,08 г фуросемида orally. Через 3 ч отмечается снижение активности ренина в плазме и повышение уровня альдостерона при гиперальдостеронизме.

Проба с 9 α -фторкортизолом. В течение трех дней пациент получает orally по 400 мкг/сут 9 α -фторкортизола (флудрокортизона). До и после пробы исследуют уровень альдостерона. При двусторонней гиперплазии клубочкового слоя коры надпочечников отмечается снижение уровня альдостерона, а при альдостероме – нет.

Проба с каптоприлом. Утром пациент принимает 25–50 мг каптоприла. Исследование уровней альдостерона и кортизола, активности ренина плазмы проводится до начала и через 2 ч после приема препарата. Тест считается положительным при сохранении высокого уровня альдостерона и низкой активности ренина плазмы.

Проба с дексаметазоном. Применяется для дифференциации ГКС-подавляемого гиперальдостеронизма. Дексаметазон назначается по 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки в течение недели, что приводит к снижению проявлений заболевания.

Ортостатическая проба. Позволяет дифференцировать первичный гиперальдостеронизм с односторонней альдостеромой и двусторонней гиперплазией надпочечников. После 3–4-часового пребывания пациента в вертикальном положении (стояние, ходьба) оценивают уровень альдостерона и активность ренина плазмы. При автономной альдостероме активность ренина плазмы не изменяется (он остается низким), а уровень альдостерона снижается или изменяется незначительно (в норме активность ренина плазмы и альдостерона увеличивается на 30% по сравнению с базальными значениями).

Из перечисленных тестов наиболее значимыми считаются тесты с нагрузкой натрия хлоридом orally, внутривенным введением физиологического раствора, супрессивный тест с флудрокортизоном и тест с каптоприлом.

Косвенные признаки гиперальдостеронизма включают гипернатриемию, гиперкалийурию, полиурию, изо- и гипостенурию, метаболический алкалоз и повышение уровня бикарбоната в сыворотке крови (результат потери ионов водорода

с мочой и нарушения реабсорбции бикарбоната), а также щелочную реакцию мочи. При тяжелой гипокалиемии снижается и уровень магния в сыворотке крови.

В последние годы перечень возможных доказательств первичного гиперальдостеронизма дополнен возможностью использования ангиографии с селективной катетеризацией надпочечниковых вен, определением содержания альдостерона в оттекающей крови (изолированный забор крови из нижней полой вены и надпочечниковых вен) и исследованием в пробах уровней альдостерона. Повышение уровня альдостерона в 3 раза считается характерным для альдостеромы, менее чем в 3 раза – признаком двусторонней гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников. Повысить результативность метода позволяет стимуляция АКТГ и экспресс-определение уровня кортизола для контроля за селективностью катетеризации (селективность катетеризации подтверждается при соотношении центрального и периферического кортизола 2,5 : 1). При этом методе диагностический коэффициент латерализации составляет 1 : 4, без стимуляции – 1 : 2.

После верификации гиперальдостеронизма проводится дополнительное обследование, направленное на уточнение нозологической формы первичного гиперальдостеронизма и топической диагностики. В первую очередь осуществляется визуализация области надпочечников. Преимущественные методы – КТ, МРТ, ПЭТ. Выявляемые двусторонняя симметричная патология или одностороннее объемное образование в надпочечнике позволяют установить причину первичного гиперальдостеронизма. Следует помнить, что визуализация надпочечников имеет значение только с учетом выявленных метаболических нарушений.

Дифференциальная диагностика проводится со всеми состояниями, сопровождающимися гиперальдостеронизмом (табл. 6.7).

Лечение. Лечение первичного гиперальдостеронизма проводится с учетом вызвавшей его причины. При выявлении альдостеромы основным методом служит хирургическое лечение (эндоскопическая или открытая адреналэктомия). После проведения хирургического лечения АГ может сохраняться приблизительно у 30% прооперированных пациентов. При определении показаний для хирургического лечения учитывают, что прогностически благоприятными критериями являются молодой возраст пациента, злокачественный характер ги-

Таблица 6.7. Дифференциальная диагностика основных форм альдостеронизма

Клинический признак	Первичный альдостеронизм		Вторичный альдостеронизм	
	Аденома	Гиперплазия	АГ	Отечный синдром
АД	Значительно повышено	Повышено	Крайне высокие значения	Норма или повышено
Отеки	Нет	Нет	Нет	Выражены
Уровень натрия в суточной моче	Норма или повышен	Норма или повышен	Норма или понижен	Норма или понижен
Уровень калия в суточной моче	Понижен	Норма или понижен	Понижен	Норма или понижен
Активность ренина плазмы	Значительно понижена	Значительно понижена	Значительно повышена	Повышена
Уровень альдостерона	Повышен	Повышен	Значительно повышен	Повышен

пертензии, резистентность к гипотензивной терапии, отсутствие сопутствующих заболеваний. Негативный прогноз – при выборе хирургического метода лечения в качестве первоочередного у пожилых пациентов, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, включая сформировавшийся кардиофиброз, выраженную гипертрофию миокарда и ХБП.

Предоперационная подготовка проводится в течение 4–8 недель спиронолактоном в дозе 200–400 мг/сут. При односторонней адреналэктомии заместительная терапия ГКС в подавляющем большинстве случаев не показана.

При подозрении на двустороннюю гиперплазию надпочечников хирургическое вмешательство показано только в тех случаях, когда имеется выраженная симптоматика, сопровождающаяся клиническими симптомами, которые не удается купировать медикаментозно спиронолактоном. Двусторонняя адреналэктомия, как правило, не улучшает течения гипертензии, связанной с идиопатической гиперплазией клубочковой зоны надпочечников, поэтому в таких случаях рекомендуется комплексная гипотензивная терапия с облигатным использованием максимальных доз спиронолактона, который является препаратом первого выбора. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг однократно ежедневно, эффективная доза титруется постепенно до максимальной суточной дозы 300 мг с последующим снижением до поддерживающей дозы, обычно около 100 мг/сут. Побочные эффекты развиваются при длительном приеме препарата и обусловлены блокадой ферментов печени, которые влияют на метаболизм эстрогенов (гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин, менструальные расстройства у женщин) и являются дозозависимыми. Препарат выбора – эплеренон – селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов, предотвращающий связывание альдостерона. Прием эплеренона приводит к длительному повышению уровня ренина и альдостерона в плазме крови, которое связано с регуляцией секреции ренина альдостероном по принципу отрицательной обратной связи. Однако повышение активности ренина в плазме крови и уровней циркулирующего альдостерона не сказывается на влиянии эплеренона на АД. Эплеренон обеспечивает 60% активности спиронолактона (по 50 мг/сут), что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона, и не имеет антиандрогенного эффекта. Примерно половина пациентов с первичным гиперальдостеронизмом нуждаются в дополнительной гипотензивной терапии.

При семейном ГКС-подавляемом гиперальдостеронизме используется супрессивная терапия дексаметазоном в дозе 0,125–0,25 мг/сут или преднизолоном в дозе 2,5–5,0 мг/сут. Рекомендовано использование минимальной титрованной дозы ГКС, которая нормализует АД и уровень калия в сыворотке в случае приема препарата в ночное время.

Решение о ведении пациента с первичным гиперальдостеронизмом должно основываться на результатах комплексного обследования и планироваться с учетом индивидуальных обстоятельств.

6.6.2. Вторичный гиперальдостеронизм

Этиология и патогенез. Повышение продукции альдостерона в ответ на негипофизарные, экстраадrenalовые стимулы, включая стеноз почечной артерии, гиповолемию и активацию ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, называется *вторичным гиперальдостеронизмом*. Интенсивность продукции альдостерона при вторичном гиперальдостеронизме не ниже, чем при первичном, а уровень активности ренина повышен.

Вторичный альдостеронизм обусловлен снижением почечного кровотока вследствие обструктивных заболеваний почечной артерии (атерома, стеноз), почечной вазоконстрикции (при злокачественной гипертензии), заболеваний, сопровождающихся отеками (при сердечной недостаточности, циррозе с асцитом, нефротическом синдроме) с последующей стимуляцией ренин-ангиотензинового механизма и гиперсекрецией альдостерона. Возможно развитие вторичного гиперальдостеронизма при сохранении адекватной секреции альдостерона и нарушении печеночного метаболизма циркулирующего гормона, например при сердечной недостаточности. Основные патогенетические особенности вторичного гиперальдостеронизма включают быстрое развитие АГ, отечный синдром различного происхождения, патологию печени и почек с нарушением метаболизма и экскреции электролитов и альдостерона.

При АГ вторичный гиперальдостеронизм является результатом первичной гиперпродукции ренина либо его гиперпродукции, обусловленной уменьшением почечного кровотока и почечной перфузии. Вторичный гиперальдостеронизм мо-

жет возникать также при редких ренин-продуцирующих опухолях, исходящих из юкстагломерулярных клеток, или при гиперплазии юкстагломерулярного комплекса (*синдром Бартера*), что не сопровождается изменениями в почечных сосудах. При опухолевом генезе заболевания верифицируется одностороннее увеличение надпочечника. Для подтверждения синдрома Бартера проводят биопсию почек (обнаруживают гиперплазию юкстагломерулярного комплекса).

Повышение секреции альдостерона характерно для больных с отеками различного происхождения. При застойной сердечной недостаточности пусковыми сигналами к избыточной секреции альдостерона служат артериальная гиповолемия и (или) снижение АД, а степень повышения секреции альдостерона зависит от тяжести декомпенсации кровообращения. Прием диуретиков может усиливать проявления вторичного гиперальдостеронизма вследствие уменьшения объема циркулирующей крови.

При беременности вторичный гиперальдостеронизм развивается в ответ на нормальную физиологическую реакцию увеличения активности ренина плазмы вследствие избытка эстрогенов и антиальдостеронового эффекта прогестинов.

Клиническая картина. Она определяется причиной, вызвавшей указанную патологию (почечная АГ, отеки различного происхождения, патология почечных артерий и др.). Характерна сложность в коррекции АГ.

Клинические проявления синдрома Бартера включают полиурию, обезвоживание и выраженный миопатический синдром, которые развиваются в детском возрасте. Возможно появление судорог как результат гипокалиемического алкалоза и отставание ребенка в физическом развитии; АД не повышается. Заболевание имеет семейный характер, поэтому необходим тщательный сбор семейного анамнеза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика основана на выявлении патологии, вызывающей вторичный гиперальдостеронизм, снижение уровня калия, повышение уровня альдостерона, активности ренина плазмы, гипохлоремический алкалоз, возможную гипомagneмию. Пробы, предназначенные для верификации автономной секреции альдостерона, при вторичном гиперальдостеронизме отрицательны. В комплекс обследования включают мероприятия, направленные на подтверждение причины вторичного гиперальдостеро-

низма (почечная ангиография, УЗИ или КТ для визуализации почек, биопсия печени, биохимический анализ крови и др.).

Подтверждение диагноза синдрома Бартера основано на результатах ТАБ и выявлении гиперплазии юкстагломерулярного аппарата почки, а также семейном характере заболевания и отсутствии выраженной АГ.

Лечение. Лечебная тактика включает мероприятия, направленные на устранение и минимизацию проявлений основного заболевания. Рекомендуется ограничить употребление поваренной соли и использовать антагонисты альдостерона – спиронолактон или эплеренон. При выявлении ренин-продуцирующей опухоли показано оперативное лечение.

6.7. Феохромоцитома

Феохромоцитома (*хромаффинома*) – опухоль хромаффинной ткани, секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и локализующаяся в мозговом слое надпочечников или симпатических параганглиях. В зависимости от локализации феохромоцитомы разделяют на *надпочечниковые* и *вненадпочечниковые – параганглиомы*.

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще в 25–50 лет. Феохромоцитомы обнаруживаются у 0,4–0,6% пациентов с АГ. Они служат причиной симптоматической АГ, которая исчезает при удалении опухоли. При развитии тяжелого симпатоадреналового криза с высоким неуправляемым АД, высоким риском инфаркта миокарда или мозгового инсульта феохромоцитома может привести к летальному исходу.

Этиология и патогенез. Мозговой слой надпочечника является производным эктодермальных клеток нервного гребешка и первичных клеток симпатической нервной системы – симпатогоний, которые дифференцируются в феохромобласты, постепенно созревающие в феохромоциты, или хромаффинные катехоламин-секретирующие клетки. После рождения вненадпочечниковые хромаффинные клетки обычно подвергаются инволюции, но могут постоянно персистировать около чревной и мезентериальной артерий и явиться источником развития феохромоцитомы.

Причины заболевания окончательно не установлены. Феохромоцитома может развиваться из хромаффинной ткани как мозгового слоя надпочечников (90%), так и вненадпочечнико-

вой (симпатическая цепочка от шеи до полости таза, часто орган Цуккеркандля, расположенный в месте бифуркации аорты, стенки мочевого пузыря и др.). Феохромоцитомы развиваются в двух надпочечниках одновременно у 10% больных; в 10% случаев опухоль расположена вне надпочечников; около 10% из этих опухолей имеют признаки злокачественности. Одиночные феохромоцитомы развиваются преимущественно справа и имеют диаметр менее 10 см.

Генетическая причина может быть выявлена у 35% больных с феохромоцитомой. В этих ситуациях заболевание наследуется как аутосомно-доминантный признак либо самостоятельно, либо в составе другой патологии (МЭН-2а и МЭН-2б), сочетаясь с гипопТ, медуллярным раком ЩЖ, нейрофиброматозом, ретинально-мозжечковым гемангиобластоматозом сетчатки или ЦНС, ганглионейромами кишечника, кистами (поликистозом) или раком почки, мелкокистозной трансформацией или раком поджелудочной железы. Частота различных генетически предопределенных форм различна. Синдром функционирующей параганглиомы, обусловленный мутацией генов SDH-B (1p35-36) или SDH-D (11q23), составляет 32–38% всех феохромоцитом. Болезнь фон Хиппеля – Линдау, проявляющаяся сочетанием гемангиоматоза сетчатки с гемангио- и нейробластомами ЦНС, феохромоцитомами, кистами (поликистоз) или раком почки, мелкокистозной трансформацией или раком поджелудочной железы, ассоциирована с мутацией VHL-гена 3-й хромосомы, регистрируется в 30–35% случаев.

Синдром МЭН-2а, для которого характерны медуллярный рак ЩЖ, феохромоцитома и гиперпаратиреоз, обусловлен мутацией RET-протоонкогена 10-й хромосомы в 10-м экзоне (609, 611, 618, 620 и 634-й кодоны) и в 11-м экзоне (768-й и 804-й кодоны). Он выявляется в 20–22% феохромоцитом. В 8–14% феохромоцитом выявляется нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) с мутацией NF-1 гена 17-й хромосомы (17q11).

Самой редко регистрируемой генетически опосредованной формой феохромоцитомы является синдром МЭН-2б (синдром Горлина), при котором развиваются медуллярный рак, феохромоцитома, ганглионейроматоз слизистых ЖКТ в результате мутации RET-протоонкогена 10-й хромосомы в 918-м кодоне 11-го экзона. При семейных синдромах чаще встречаются двусторонние надпочечниковые феохромоцитомы.

Феохромоцитомы – обычно инкапсулированные, хорошо васкуляризированные опухоли диаметром от 1 до 12–14 см и массой от 20 до 200 г, хотя описаны и опухоли существенно больших размеров. Гормональная активность новообразования не зависит от его размеров. На разрезе в опухоли обнаруживаются участки некроза, очаги кровоизлияний серо-коричневого цвета. Гистологически опухоль состоит из клеток мозгового слоя надпочечников, клетки хорошо окрашиваются солями хрома в коричневый цвет вследствие окисления катехоламинов, находящихся в гранулах цитозола. Феохромоцитомы могут иметь признаки злокачественности (феохромобластомы), которую сложно установить по гистологической картине. Злокачественность определяют по местной инвазии в окружающие ткани или отдаленным метастазам. Феохромобластомы метастазируют в печень, кости, легкие и лимфатические узлы.

Вненадпочечниковые феохромоцитомы имеют, как правило, существенно меньшие размеры (менее 5 см), большинство из них располагается в околопозвоночном пространстве брюшной полости. Примерно 1% феохромоцитом локализуется в грудной полости, 1% – в мочевом пузыре и менее 1% – в области шеи. Возможна локализация в перикарде, головном мозге.

Патогенез феохромоцитомы реализуется посредством воздействия избытка катехоламинов на органы и системы, среди которых основное место занимают сердечно-сосудистая и нервная. Кроме того, клинические проявления зависят от качественного состава секретируемых катехоламинов (табл. 6.8).

Таблица 6.8. Адренергические эффекты катехоламинов

Рецепторы	Эффект
1	2
β_1 -рецепторы сердца	Ино- и хронотропный
β_2 -рецепторы сосудов	Вазодилатация (адреналин)
α_1 -рецепторы сосудов кожи, слизистых и паренхиматозных органов	Вазоконстрикция (адреналин)
α_1 -рецепторы сосудов поперечно-полосатых мышц	Вазоконстрикция (норадреналин)
β -рецепторы почек	↑ высвобождения ренина

1	2
α - и β -рецепторы кишечника	↓ моторики, ↑ тонуса сфинктеров
β -рецепторы печени	↑ гликогенолиза
β -рецепторы поджелудочной железы	↑ высвобождения инсулина и глюкагона
α -рецепторы поджелудочной железы	↓ высвобождения инсулина и глюкагона
β -рецепторы клетчатки	↑ липолиза
α -рецепторы кожи	↑ потоотделения

Выброс катехоламинов из феохромоцитом происходит в результате изменения кровотока в опухолевой ткани или ее некроза. На клиническое течение феохромоцитомы оказывают влияние варибельность рецепторного аппарата, эффект депонирования норадреналина в пресинаптическом депо (обратный нейрональный захват), расстройство рецепторной чувствительности при персистирующей гиперкатехоламинемии и нарушение системного гемодинамического контроля в условиях гиповолемии. В патогенезе феохромоцитомы важнейшей составляющей, определяющей негативный прогноз, является развитие гиповолемии (рис. 6.10), а также прямого и опосредованного действия на миокард с токсическими некоронарогенными (катехоламиновыми) миокардиодистрофией и (или) некрозом, концентрической, а затем дилатационной кардиомиопатией с исходом в нарушения ритма, развитие сердечной недостаточности или острой левожелудочковой недостаточности.

Различия в спектре секретируемых катехоламинов определяют возможное повышение или снижение АД. Повышение АД чаще ассоциировано с феохромоцитомой и обусловлено вазоконстрикторным эффектом (α_1 -рецепторы резистивных сосудов), положительными хроно- и инотропными эффектами (β_1 -рецепторы сердца). Снижение АД обусловлено вазодилатирующим эффектом, реализуемым через влияние на β_2 -рецепторы резистивных сосудов, централизацией кровотока, левожелудочковой недостаточностью, рефлекторным отрицательным хронотропным эффектом при резком повышении АД, катехоламиновым шоком.

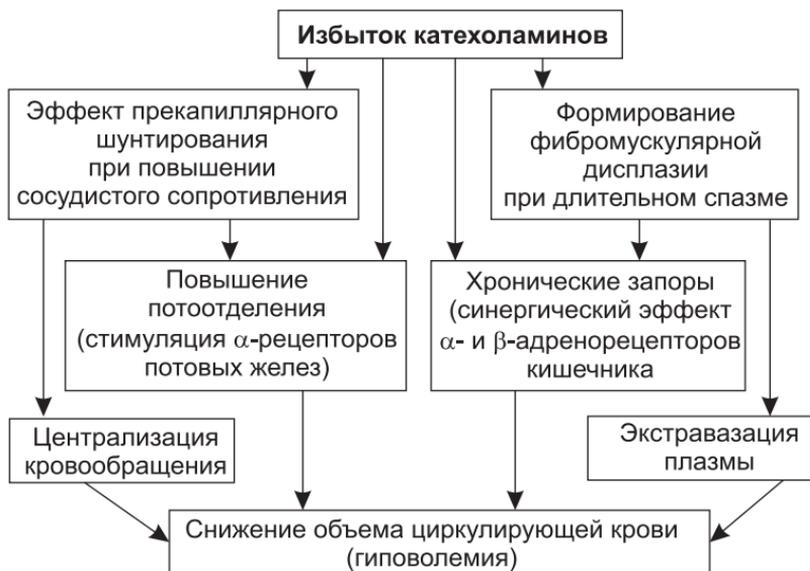


Рис. 6.10. Патогенез снижения объема циркулирующей крови при феохромоцитоме

Поскольку феохромоцитомы не имеют иннервации, то секреция катехоламинов происходит автономно, а не в результате нервной стимуляции. Большинство надпочечниковых феохромоцитом секретируют норадреналин и (в меньшей степени) адреналин, а вненадпочечниковых – исключительно норадреналин. Изолированная продукция адреналина феохромоцитомами встречается редко, главным образом при МЭН. Продукция дофамина и гомованилиновой кислоты значительно повышается в основном при злокачественных опухолях.

Клиническая картина. Феохромоцитомы чаще встречаются в среднем возрасте. Характерная особенность феохромоцитом – полиморфность клинических проявлений, однако большинство больных обращаются к врачу по поводу повышения АД, плохо поддающегося обычному лечению, или пароксизмов вегетативной симптоматики, сопровождающихся подъемами АД (табл. 6.8).

У большинства больных на фоне постоянной гипертензии развиваются симпатoadреналовые кризы. У меньшей части АД повышается только во время приступа. Часто оно достигает высоких значений, АГ иногда протекает злокачественно и резистентна к лечению стандартными гипотензивными

средствами. Кризы отмечаются более чем у половины пациентов с феохромоцитомой и могут быть как спорадическими, с длительными интервалами (до нескольких недель или даже месяцев), так и частыми. С течением времени частота, продолжительность и тяжесть кризов, как правило, нарастают. В большинстве случаев криз начинается внезапно и длится от нескольких минут до нескольких часов. Приступ может быть спровоцирован любой деятельностью, вызывающей смещение органов брюшной полости (физическая работа, пальпация органов брюшной полости) или переохлаждением. Стресс или психологическое напряжение обычно не провоцирует развитие криза.

Криз характеризуется появлением головной боли, профузного потоотделения, сердцебиения, быстрым подъемом АД до угрожающих значений (более 250/130 мм рт. ст.), острыми болями в области груди и живота, тошнотой и рвотой. Сознание при развитии криза сохранено, пациенты возбуждены, возникает чувство страха и боязнь смерти. Во время приступа может измениться цвет лица (бледность или гиперемия), расширяются зрачки, отмечается выраженная тахикардия, профузная потливость. Возможно развитие эпилептиформных судорог. После криза наблюдается полиурия с отхождением большого количества мочи с низкой относительной плотностью. Кризы характеризуются парадоксальной реакцией (повышением АД) на стандартную гипотензивную терапию, могут оканчиваться кровоизлиянием в сетчатку, инфарктом миокарда, мозговым инсультом, отеком легких или мозга и смертью.

Кроме развития кризов при длительном течении феохромоцитомы отмечаются симптомы активации метаболизма: значительно снижается масса, возможна гипертермия.

Кардиальные проявления феохромоцитомы характеризуются нарушениями ритма (синусовая тахикардия или синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия), нарастанием признаков сердечной недостаточности или развитием острой левожелудочковой недостаточности в период криза. Возможно появление стенокардии или развитие инфаркта миокарда даже при отсутствии значимого поражения венечных артерий. На ЭКГ могут выявляться неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, выраженные U-волны, признаки напряжения левого желудочка и блокада правой и левой ножек пучка Гиса в отсутствие явной ишемии или инфаркта. При длитель-

ном течении АГ развивается кардиомиопатия (гипертрофическая с концентрической или асимметрической гипертрофией миокарда), что может сопровождаться сердечной недостаточностью и нарушениями сердечного ритма.

Характерный для феохромоцитомы симптом – ортостатическая гипотензия с возможным коллапсом (вследствие уменьшения объема плазмы и замедления симпатических рефлексов).

Вследствие торможения секреции инсулина и стимуляции продукции глюкозы печенью примерно 50% больных имеют НТГ или вторичный СД, которые исчезают после удаления феохромоцитомы. Кроме того, отмечается эритроцитоз (вследствие активации продукции эритропоэтина) и (или) повышение гематокрита (из-за уменьшения объема плазмы).

Одно из сравнительно часто встречающихся мест локализации вненадпочечниковых феохромоцитом – стенка мочевого пузыря. Клинически феохромоцитомы мочевого пузыря могут проявляться типичными приступами (кризами) при мочеиспускании и гематурией.

Некоторые лекарственные средства (опиаты, гистамин, АКТГ, глюкагон) способны провоцировать развитие тяжелых кризов, что обусловлено прямой стимуляцией высвобождения катехоламинов из опухоли. Стимулировать развитие криза может метилдофамин, который способствует повышению АД за счет выделения катехоламинов из увеличенных запасов в нейронах, а также вещества, блокирующие нейрональный захват катехоламинов (трициклические антидепрессанты, гуанетидин) и усиливающие физиологические эффекты эндогенных катехоламинов.

Как указывалось выше, феохромоцитома может быть составляющей семейных синдромов МЭН и сочетаться с медуллярным раком ЩЖ, ГПТ, нейрофиброматозом и другими заболеваниями.

В некоторых случаях феохромоцитома может сопровождаться проявлениями гиперкортицизма с избыточной продукцией кортизола и характерными для гиперкортицизма изменениями внешности. В таких случаях гиперкортицизм обусловлен эктопической секрецией АКТГ феохромоцитомой либо (еще реже) сопутствующим медуллярным раком ЩЖ. Возможно повышение продукции альдостерона, не сопровождающееся повышением уровня ренина.

Принято считать, что симпатoadреналовый криз при наличии феохромоцитомы характеризуется острым развитием и возможным самопроизвольным купированием криза, высоким уровнем АД (более 250/130 мм рт. ст.), тахикардией, нарушениями кардиального ритма, тремором, бледностью кожных покровов и расширением зрачков, профузной потливостью и гипертермией, гипергликемией, глюкозурией, отсутствием адекватной реакции на гипотензивную терапию.

По степени выраженности клинических симптомов выделяют три стадии развития болезни:

- 1) начальная (редкие приступы с короткими кризами);
- 2) компенсированная (продолжительные приступы длительностью до 30–40 мин, не чаще 1 раза в неделю с повышением АД до 250 мм рт. ст. с сохранением АГ в межприступный период);
- 3) декомпенсированная (частые, практически ежедневные, приступы с высоким подъемом резистентного к лечению АД).

Возможны различные исходы симпатoadреналового криза: нормализация АД или развитие неуправляемой гемодинамики и катехоламинового шока с рефрактерностью сосудистых стенок, дилатацией артериол, быстрым нарастанием объема сосудистого русла при сохраненном объеме циркулирующей крови.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика проводится в два этапа. На первом этапе подтверждается диагноз избыточной секреции катехоламинов, на втором – проводится топическая диагностика феохромоцитомы. Мероприятия, направленные на верификацию избыточной секреции катехоламинов, показаны: при наличии в анамнезе кратковременных высокоамплитудных гипертензивных кризов с тенденцией к самопроизвольному купированию; развитии АГ в детском возрасте; наличии инциденталом надпочечника или феохромоцитомы у кровных родственников, а также симптомов наследственных синдромов.

Диагноз феохромоцитомы считается подтвержденным при наличии характерной симптоматики и обнаружении повышенных количеств катехоламинов в плазме крови, а также катехоламинов или их метаболитов в суточной моче. Считается, что результат анализа может быть информативен при заборе биологического материала в период повышенного АД (криза). Для доказательства избыточной секреции катехоламинов используются:

- 3-часовая посткризовая экскреция с мочой адреналина, норадреналина, ванилилминдальной или гомованилиновой кислоты (чувствительность метода – до 67%);

- суточная экскреция с мочой катехоламинов (чувствительность метода аналогична);

- определение метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в плазме и суточной моче (чувствительность и специфичность метода – до 100%).

Значимость перечисленных показателей практически равноценна, но точность диагностики увеличивается при определении двух из трех этих показателей. Определение уровней адреналина, норадреналина, дофамина в плазме не используется в диагностике, так как эти методы имеют низкую чувствительность и неспецифичны. В то же время уровень метанефринов в плазме крови находится в прямо пропорциональной зависимости от размеров опухоли. Адекватность результатов может быть обеспечена при исследовании суточной мочи, а не разовой порции. Мочу следует собирать в условиях покоя пациента и отмены всех лекарственных препаратов. Особое внимание уделяют отмене ингибиторов моноаминоксидазы и пропранолола, поскольку их метаболиты приводят к получению ложноположительного результата. Моча должна быть кислой (для подкисления в емкость для сбора мочи добавляют соляную кислоту), храниться на холоде. Для феохромоцитомы характерно превышение нормальных значений катехоламинов или их метаболитов в 3 раза и более.

Для подтверждения диагноза феохромоцитомы используются фармакологические и другие тесты (провокационные и адренолитические), клиническая значимость которых снижается по мере внедрения в клиническую практику методов определения катехоламинов. Провокационные тесты (пальпаторный холододвой, тест с введением глюкагона, тирамина или гистамина), описанные в литературе, в настоящее время практически не используются, что обусловлено высокой степенью риска развития тяжелых кризов и летальных исходов. Адренолитические (блокирующие) тесты проводятся для купирования криза и поэтому не только не представляют опасности для пациента, но и служат лечебным мероприятием. Наиболее достоверным считается тест с α -адреноблокатором – фентоламином, который вводят в дозе 5 мг после пробной дозы 0,5 мг. Положительная реакция на фентоламин характеризуется снижением АД на 25–35 мм рт. ст. через 2 мин с сохранением эф-

фекта в течение 10–15 мин. Реакции на фармакологический адренолитический тест не следует придавать диагностического значения без лабораторного подтверждения диагноза.

Для определения риска злокачественности феохромоцитомы используется оценка уровня свободного метокситирамина. Косвенными лабораторными критериями, характерными для феохромоцитомы, считают наличие гипергликемии и глюкозурии, лейкоцитоза, лимфоцитоза, эозинофилии, эритроцитоза в общем анализе крови, особенно в момент криза, укорочение интервала PQ, признаки ишемии миокарда, нарушения проводимости и гипертрофии левого желудочка на ЭКГ.

Топическая диагностика феохромоцитомы основывается в первую очередь на визуализации надпочечников. Для этой цели можно применять КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование с метайод-123-бензилгуанидином или октреотидом, ПЭТ с аналогом глюкозы 18-флуоро-2-деокси-Д-глюкозой, избирательно накапливающейся в опухолевой ткани, или селективная ангиография, так как феохромоцитомы обычно хорошо васкуляризированы. Изотопный тест с метайод-123-бензилгуанидином является наиболее чувствительным и специфичным, диагностическая ценность его возрастает с уменьшением дифференцировки опухоли. Октреоскан и ПЭТ можно использовать при ложноотрицательном тесте с метайод-123-бензилгуанидином. Ангиография помогает выявить вненадпочечниковые феохромоцитомы в области живота, поскольку такие опухоли часто снабжаются крупными aberrантными артериями и хорошо визуализируются, однако специфичность и чувствительность теста существенно ниже. Вследствие инвазивности селективная ангиография используется редко, в сложных диагностических случаях и позволяет одновременно с визуализацией надпочечников получать образцы крови для определения уровня катехоламинов в местах, близко расположенных от места предполагаемой опухоли. УЗИ надпочечников дает возможность оценить их размеры и выявить их увеличение, однако сонографический диагноз требует подтверждения с использованием названных выше методов.

При необходимости выявления вненадпочечниковой феохромоцитомы используются те же методологические подходы с расширением поля исследования. Кроме того, в зависимости от клинических проявлений опухоль может быть выявлена

при сонографии сердца, цистоскопии мочевого пузыря и других исследованиях.

Многообразие клинических проявлений феохромоцитомы предопределяет необходимость дифференцирования схожих симптомов у больных с различными патологиями, среди которых главенствующее место занимает АГ. Для исключения феохромоцитомы при АГ у лиц с наличием гиперadreнергических симптомов (тахикардия, потливость, повышение минутного объема сердца) или с приступами тревоги и беспокойства обычно достаточно сделать анализы, подтверждающие избыток катехоламинов или их метаболитов на фоне приступа либо повышения АД.

Повышение АД и экскреции катехоламинов или их метаболитов может наблюдаться при внутричерепных процессах, в частности при опухолях задней черепной ямки либо субарахноидальных кровоизлияниях, что сопровождается явными неврологическими нарушениями или эпилепсией. В то же время возможно развитие субарахноидального или внутричерепного кровоизлияния вследствие феохромоцитомы. Приступы эпилепсии обычно предваряются наличием ауры, нарушениями на ЭЭГ и положительной реакцией на противосудорожные средства.

Симптомы гиперметаболизма и нарушения углеводного обмена обусловлены избытком секреции адреналина и его влиянием на ускорение обменных процессов, увеличением гликогенолиза и липолиза. Такие симптомы, как повышенный основной обмен, тахикардия, потливость, диарея, похудание, встречающиеся при феохромоцитоме, служат проявлением гиперметаболизма и не связаны с нарушением функции ЩЖ.

Лечение и прогноз. После топической диагностики проводится хирургическое лечение, направленное на удаление опухоли – источника гиперпродукции катехоламинов. Поскольку механическая травма опухоли во время ее удаления сопровождается резким подъемом АД, а затем таким же резким его снижением (вплоть до коллапса), особое внимание следует уделять предоперационной подготовке и анестезиологическому пособию во время и после операции.

Цели предоперационной подготовки – уменьшение количества гипертензивных эпизодов, коррекция гиповолемии, положительная динамика функционального состояния миокарда и его проводящей системы, компенсация гликемии. Основа предоперационной подготовки, обеспечивающей возможность

успешного хирургического лечения, – стабильная селективная и длительная блокада α -адренорецепторов. С этой целью рекомендуется использование феноксibenзамина в начальной дозе 10 мг каждые 12 ч с повышением на 10–20 мг через каждые несколько дней до нормализации АД и исчезновения приступов в течение 10–14 дней. Большинству больных достаточно 40–80 мг феноксibenзамина в день, хотя в некоторых случаях может потребоваться 200 мг и более. До достижения достаточной α -адренергической блокады феноксibenзамином приступы, сопровождающиеся подъемами АД, можно купировать внутривенным введением фентоламина. Возможно использование празозина (избирательного антагониста α_1 -рецепторов) в дозе 1,5–2,5 мг каждые 6 ч; доксазозина в дозе от 1 до 16 мг/сут на 1–2 приема с начальной дозой 1–2 мг/сут или нитропруссид натрия в среднетерапевтических дозах. Доксазозин – это α_1 -адреноблокатор селективного действия широкого спектра с периодом полувыведения до 22 ч. Он обеспечивает достижение эффекта через 2–3 ч и кроме регуляции АД положительно влияет на липидный спектр (уменьшает концентрацию ЛПНП, агрегационную способность тромбоцитов, выраженность доброкачественной гиперплазии предстательной железы и снижает ИР. С учетом перечисленных фактов доксазозин является оптимальным препаратом для предоперационной подготовки.

Препаратом выбора, особенно при наличии метастазов, является α -метилпаратирозин, который блокирует тирозинкиназу, регулирующую синтез катехоламинов, обладает высокой эффективностью, обусловленной патогенетическим механизмом действия (назначается начиная с 250 мг 4 раза в день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г/сут)

Использование β -адреноблокаторов может вызывать парадоксальное повышение АД. Оптимальное показание для использования β -адреноблокаторов – наличие стойкой тахикардии и аритмии.

Предпочтительна открытая, а не лапароскопическая операция, так как открытое вмешательство обеспечивает большие возможности ревизии мест вероятной локализации вненадпочечниковых феохромоцитом. В процессе хирургического вмешательства необходимо непрерывно контролировать АД, центральное венозное давление и проводить кардиомониторирование. Гипертензия и нарушения ритма сердца возникают чаще всего во время вводного наркоза, интубации и манипуля-

ций на опухоли. Для купирования катехоламинового криза используют внутривенное введение фентоламина, нитропрусида или (при пароксизмальной тахикардии либо желудочковой эктопии) пропранолола. Интраоперационную гипотензию рекомендуется купировать возмещением объема, а не введением вазоконстрикторов.

В случаях метастазирования или неоперабельности опухоли вследствие ее местной инвазии, а также у пациентов с интеркуррентными заболеваниями, препятствующими оперативному вмешательству, требуется длительное симптоматическое медикаментозное лечение. В настоящее время практических способов разрушения опухоли облучением или химиопрепаратами нет.

Прогноз первично определяется характеристикой опухоли (доброкачественная или злокачественная), своевременностью диагностики и отсутствием осложнений АГ (инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и др.). Полное удаление феохромоцитомы приводит к исчезновению гипертензии примерно у 75% пациентов. У остальных повышение АД сохраняется, но АГ значительно лучше корригируется стандартными антигипертензивными средствами. Сохранение повышенного АД объясняется либо одновременно существующей гипертонической болезнью, либо необратимыми изменениями сосудов, развившимися под действием катехоламинов. Частота рецидивов – менее 10%, однако с учетом природы феохромоцитомы заболевание может сопровождаться множественным ростом доброкачественных опухолей, что требует повторного лечения. При злокачественной феохромоцитоме пятилетняя выживаемость менее 50%.

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

7.1. Заболевания половых желез у мужчин

7.1.1. Классификация гипогонадизма у мужчин

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное снижением секреции половых гормонов или чувствительности тканей к их действию.

В зависимости от уровня и времени развития поражения выделяют (И.И. Дедов и соавт.) указанные ниже варианты гипогонадизма.

1. Первичный гипогонадизм, или гипергонадотропный гипогонадизм (обусловленный непосредственным поражением мужских гонад):

- врожденный – генетические синдромы (синдром Клайнфельтера – 47XXY, XYY-синдром, XX-мужской синдром и др.); нарушение развития яичек (анорхизм, крипторхизм, дисгенез гонад);
- приобретенный – варикоцеле, травмы и лучевые поражения яичек, орхиты (паратит, эховирус, арбовирус группы В), опухоли яичек, аутоиммунные заболевания, химиотерапевтические влияния на яички, глобозооспермия, нечувствительность к ФСГ, синдром приобретенного иммунодефицита, недостаточность питания.

2. Вторичный гипогонадизм гипогонадотропный или нормогонадотропный (обусловленный патологией гипоталамо-гипофизарной системы):

- врожденный – генетические синдромы (Каллмана, Паскулиани, Прадера – Лабхарта – Вилли, Лоуренса – Муна – Барде – Бидла); семейная церебральная атаксия; биологически неактивный ЛГ;
- приобретенный – гипопитуитаризм, причинами которого могут быть инфекции, кровоизлияния, опухоли, травмы гипоталамо-гипофизарной зоны, синдром «пустого» турецкого седла, гиперпролактинемия, вызванная различными причинами, конституциональная задержки полового развития; гемохроматоз; морбидное ожирение (в том числе синдрома Прадера – Вилли)

3. Смешанный гипогонадизм:

- ХБП с развитием уремии;
- тяжелые системные заболевания;
- цирроз печени с явлениями печеночной недостаточности;
- профессиональные вредности;
- серповидно-клеточная анемия;
- избыточное потребление алкоголя;
- прием некоторых лекарственных средств (анаболические стероиды, эстрогены, циметидин, спиронолактон, кетоконазол, флютамид, ципротерон, метоклопрамид, опиоиды, снотворные и психотропные);

• прием некоторых лекарственных средств (анаболические стероиды, эстрогены, циметидин, спиронолактон, кетоконазол, флютамид, ципротерон, метоклопрамид, опиоиды, снотворные и психотропные);

- возраст (возрастной андрогенный дефицит).

Кроме того, причинами нарушения половой функции у мужчин могут явиться: поражения семявыносящих протоков (обструкция – врожденная патология протоков); инфекция (бактериальная, вирусная, хламидии), вазэктомия; иммунологически обусловленная инфертильность); нарушения оттока спермы (деформация пениса, гипо- или эписпадия, фимоз, эректильная дисфункция); поражения органов-мишеней андрогенов (тестикулярная феминизация, синдром Рейфенштейна, андроген-резистентность, эстроген-резистентность, перинеоскротальная гипоспадия с псевдовагиной и др.).

7.1.2. Гипогонадизм у мужчин

Гипогонадизм у мужчин (первичный, вторичный, периферический) – патологическое состояние, обусловленное недостаточностью образования андрогенов и сперматогенеза. Как правило, гипогонадизм сопровождается недоразвитием внутренних или наружных половых органов, а также вторичных половых признаков, однако выраженность названных проявлений варьирует в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Этиология и патогенез. Первичный гипогонадизм (первичная тестикулярная недостаточность) обусловлен нарушением функции тестикулярной ткани, тогда как вторичный гипогонадизм развивается вследствие поражения гипоталамуса или гипофиза со снижением гонадотропной функции гипофиза и последующей недостаточностью яичек. Оба заболевания могут быть врожденными и приобретенными (возраст, болезни, прием препаратов и другие факторы). Ряд ферментных не-

достаточностей повышает степень резистентности органов-мишеней к андрогенам.

Первичный гипогонадизм обусловлен неспособностью яичек продуцировать тестостерон и отвечать на стимулы ФСГ и ЛГ, что результируется в дефицит тестостерона и избыток гонадотропинов. Наиболее частой причиной первичного гипогонадизма является синдром Клайнфельтера, который проявляется нарушением развития семенных канальцев яичка и патологическим кариотипом 47XXY.

Вторичный гипогонадизм развивается при недостаточности продукции гонадотропинов гипофизом и (или) нарушении регуляции выработки гонадолиберина гипоталамусом. При вторичном гипогонадизме уровни ЛГ и ФСГ снижены или нормальны, но уровень тестостерона всегда снижен. Гипогонадизм, развивающийся при гипопитуитаризме, может сочетаться с симптомами недостаточности других тропных гормонов и неврологическими симптомами поражения гипоталамо-гипофизарной зоны. Изолированная недостаточность ФСГ у мужчин не описана в отличие от изолированной недостаточности ЛГ (так называемый синдром плодовитых евнухов) с сохранением активного сперматогенеза.

Приобретенный вторичный гипогонадизм развивается вследствие гипопитуитаризма, причинами которого могут быть инфекции, кровоизлияния, опухоли, травмы гипоталамо-гипофизарной зоны, синдром «пустого» турецкого седла, гиперпролактинемии, вызванной различными причинами, морбидного ожирения и пр. Некоторые острые системные заболевания могут вызывать временный вторичный гипогонадизм.

Клинические проявления определяются дефицитом тестостерона и фактором, его вызывающим, а также возрастом манифестации заболевания (врожденный, детский, взрослый).

Если врожденный гипогонадизм начинается в I триместре беременности, то результат проявляется в неадекватной мужской половой дифференциации. Полное отсутствие тестостерона приводит к формированию нормальных женских наружных половых органов, а частичная его недостаточность – к аномалии развития – от формирования неопределенных половых органов до гипоспадии. Во II и III триместрах беременности гипогонадизм проявляется формированием микрофаллоса и неопущением яичек.

Недостаточность тестостерона в детском возрасте обычно не распознается вплоть до задержки пубертата. У подростков

наблюдаются ухудшение развития мышц (низкая мышечная масса), высоко поставленный голос, маленькая мошонка, редкие лобковые и подмышечные волосы, снижен рост фаллоса и яичек, отсутствуют волосы на теле. Возможно развитие гинекомастии и евнухоидных пропорций тела (расстояние от лобка до пола больше расстояния от головы до лобка на 5 см) вследствие продолжающегося роста костей в длину.

У взрослых отмечаются снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение умственных способностей (нарушается наглядно-образное восприятие), изменение настроения в виде депрессии и агрессии, снижение массы тела, увеличение висцерального жира, атрофия яичек, остеопения, гинекомастия и редкие волосы на теле. Гипогонадизм у взрослых имеет разнообразные варианты манифестации, которые зависят от степени и продолжительности недостаточности (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Клинические признаки андрогенной недостаточности у мужчин в зависимости от возраста

Мальчики	Мужчины (18–55 лет)
1	2
<p>Изменения половых органов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипоплазия яичек; • нарушение опущения яичек в мошонку; • отставание в развитии полового члена; • гипоплазия, атрофия мошонки; • поздняя дифференцировка или отсутствие дифференцировки простаты <p>Нарушение вторичных половых признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение последовательности появления вторичных половых признаков; • последовательное, но запоздалое появление вторичных половых признаков; • запаздывание окостенения эпифизов трубчатых костей (несоответствие костного возраста паспортному); • отсутствие пубертатной гинекомастии 	<p>Изменения половых органов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипоплазия яичек; • недоразвитие полового члена; • атрофия и атония мошонки; • гипоплазия предстательной железы, серповидная деформация предстательной железы (симптом «серпа») <p>Нарушение возрастных параметров (появление и проявление сексуальности):</p> <ul style="list-style-type: none"> • недостаточное развитие вторичных половых признаков; • несоответствие тембра голоса; • изменение антропометрии (евнухоидный тип); • распределение жира по женскому типу; • нарушение андрогенного оволосения; • гинекомастия; • депигментация мошонки, околососковых ареол

1	2
	Изменения со стороны других органов и систем: <ul style="list-style-type: none"> • гипотония и недоразвитие мышечной системы; • остеопороз; • астенизация нервной системы; • общая слабость соединительной ткани (плоскостопие, Х-образные ноги, «разболтанные» суставы); • изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (малый пульс, склонность к варикозному расширению вен, стенокардический синдром); • нарушение функции печени, почек

Диагноз и дифференциальный диагноз. Основной диагностический критерий – снижение уровней общего и свободного тестостерона (св.Тест). Уровни гонадотропинов различаются в зависимости от формы гипогонадизма: при первичном отмечается повышение уровней ЛГ и ФСГ (гипергонадотропный гипогонадизм), а при вторичном они снижены или нормальны (гипо- либо нормогонадотропный гипогонадизм).

Перечень исследований, необходимых для проведения дифференциальной диагностики также включает: кариотипирование; оценку состояния наружных половых органов, в том числе положения и размеров яичек; исследование эякулята (спермограмма); оценку функции печени и почек (биохимический анализ с определением уровней глюкозы, креатинина, мочевины, трансаминаз, сывороточного железа, трансферрина, протромбина); оценку размеров и положения гипофиза и уровней тропных гормонов и других параметров.

Лечение. Лечение гипогонадизма базируется на заместительной терапии андрогенами (препаратами тестостерона). Пациенты с первичным гипогонадизмом, как правило, никогда не станут фертильными, в то время как пациенты с вторичным гипогонадизмом часто становятся фертильными после лечения гонадотропинами.

В настоящее время используются различные лекарственные формы тестостерона (таблеточные, инъекционные, гели,

пластыри, импланты). Абсолютные противопоказания к началу заместительной терапии препаратами тестостерона – рак предстательной железы и рак молочной железы, тяжелая инфравезикальная обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, аллергия на препараты тестостерона, гематокрит выше 55%. При выявлении рака в процессе лечения андрогенами терапия должна быть прервана. Относительными противопоказаниями являются синдром ночного апноэ, гематокрит выше 52%, тяжелая сердечная недостаточность, полицитемия, гинекомастия, задержка жидкости, отеки, инфравезикальная обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы средней тяжести и нарушение сперматогенеза. Планирование зачатия ребенка в период лечения также считается относительным противопоказанием к терапии андрогенами, поскольку собственный сперматогенез угнетается. Поэтому альтернативой является лечение хорионическим гонадотропином.

Выбор препарата тестостерона и дозировки (табл. 7.2) определяются возрастом начала лечения.

Таблица 7.2. Наиболее используемые препараты тестостерона

Вид	Химическое название	Дозировка (для взрослых)
Инъекционные	Тестостерона ципионат	200–400 мг каждые 3–4 недели, внутримышечно
	Тестостерона энантат	250 мг каждые 3 недели, внутримышечно
	Смесь эфиров тестостерона	1000 мг каждые 6 недель, внутримышечно
	Тестостерон удеканоат	1000 мг каждые 10–14 недель, внутримышечно
Пероральные	Флуоксимес-теролон	5–20 мг ежедневно
	Метилтестостерон	10–30 мг ежедневно
	Тестостерона ундеканоат	120–200 мг ежедневно
	Местеролон	25–75 мг ежедневно
Подкожные	Импланты тестостерона	1200 мг каждые 6 месяцев
Трансдермальные	Пластыри с тестостероном	2,5–15 мг ежедневно
	Тестостерон-гель	5–10 мг

Лечение андрогенами может стимулировать рост существующей карциномы предстательной железы. В процессе лечения рекомендуется контроль гематокрита каждые 3 месяца, а у мужчин старше 50 лет должно ежегодно проводиться пальцевое ректальное исследование и исследование простатспецифического антигена.

При наличии бесплодия тактика определяется формой гипогонадизма. Бесплодие при первичном гипогонадизме не устраняется с помощью гормональной терапии. Мужчины с первичным гипогонадизмом периодически имеют олигоспермию, поэтому при использовании современных репродуктивных технологий (например, интрацитоплазматическая инъекция в яйцеклетку) возможно появление потомства. Бесплодие при вторичном гипогонадизме отвечает на заместительную терапию ЛГ и ФСГ. Терапия начинается с замещения ЛГ. После прекращения введения экзогенных андрогенов замещение ЛГ проводится первоначально в низких дозах (375–750 МЕ) и возрастает при необходимости до высоких доз (1000–2000 МЕ) человеческого хорионического гонадотропина от 2 до 3 раз в неделю. Доза считается отрегулированной через 3 месяца при достижении нормального уровня св.Тест в крови. Контроль спермограммы осуществляется 1 раз в месяц, но динамика не ожидается ранее четырех месяцев. Заместительная терапия ФСГ начинается, если заместительная терапия ЛГ в течение 6–12 месяцев не стимулирует сперматогенез. Для заместительной ФСГ-терапии используется человеческий менотропный гормон или человеческий рекомбинантный ФСГ (75 до 150 МЕ 3 раза в неделю). Доза может быть удвоена, если концентрация не выявляется после 6 месяцев комбинационной терапии с хорионическим гонадотропином человека.

7.1.3. Гипогонадизм, обусловленный генетическими синдромами

Синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев) является одной из причин гипогонадизма и характеризуется наличием гинекомастии, андрогенной недостаточностью, гипоплазией яичек, азооспермией и бесплодием. Это самое распространенное нарушение половой дифференцировки (встречается с частотой примерно 1 на 500 мужчин). Развитие

синдрома связано с хромосомным нарушением: наличием добавочной X-хромосомы. Кариотип при синдроме Клайнфельтера 47XXY, но возможны и мозаичные варианты (46XY/47XXY, 48XXXU, 48XXYU и др.). Классический синдром Клайнфельтера (47XXY) встречается в 90% наблюдений), а мозаичный (46XY/47XXY) выявляется примерно в 10%. Половой хроматин положительный, что указывает на наличие двух или более X-хромосом.

Клиническая картина. В препубертатном возрасте у больных отмечают маленькие яички, но в остальном они выглядят нормально. Только задержка полового развития в пубертатном периоде и гипоплазия яичек проявляют синдром Клайнфельтера. После полового созревания болезнь характеризуется бесплодием, гинекомастией, иногда андрогенной недостаточностью. В пубертатном или постпубертатном периоде в связи с андрогенной недостаточностью зоны роста остаются открытыми, что приводит к увеличению роста и развитию евнухоидных пропорций скелета. В 20–40% случаев развивается гинекомастия (одно- или двусторонняя). Оволосение на лице скудное, на лобке – по женскому типу. У некоторых больных отмечается задержка психического развития. Около 15% пациентов с синдромом Клайнфельтера страдают олигофренией. При более глубоком нарушении интеллекта отмечают аутизм, мнительность, склонность к алкоголизму, асоциальное поведение.

Мышечная система развита недостаточно. Мошонка сформирована правильно, тургор ее может быть несколько снижен. Яички маленькие, плотные, малоблезненные при пальпации. Фаллос нормальной величины или уменьшен. До пубертатного развития такие мальчики практически не отличаются от сверстников. Либи́до и потенция снижены, но спонтанные эрекции, как правило, сохранены. Копулятивная функция у большинства больных может сохраняться, однако, несмотря на это, они бесплодны. Эякулят представлен секретом предстательной железы при отсутствии сперматозоидов (азооспермия).

Диагноз. Диагностика проводится на основании оценки клинической картины и кариотипирования. При гистологическом исследовании выявляется гиалинизация стенок семенных канальцев, атрофия клеток Сертоли, недостаточность сперматогенеза, уменьшение количества клеток Лейдига (после периода полового созревания может выявляться гиперпла-

зия). Уровень тестостерона в крови снижен и после введения хорионического гонадотропина не повышается. Концентрация ЛГ и особенно ФСГ в плазме крови повышена.

Лечение. Пациентам с синдромом Клайнфельтера показана заместительная терапия андрогенами (особенно в пубертатном периоде), которая нормализует процессы полового созревания, повышает либидо и улучшает социальную адаптацию больных. Терапия гонадотропинами неэффективна.

Синдром Рейфенштейна объединяет различные формы неполного мужского псевдогермафродитизма, обусловленного наследственным сцеплением с X-хромосомой (рецессивное заболевание). Ранее различные проявления заболевания считали отдельными нозологическими единицами (синдромы Рейфенштейна, Жильбера – Дрейфуса, Лабса – Розеватора). В настоящее время описаны семьи, в которых проявления патологии варьируют, охватывая весь спектр указанных фенотипов. Считается, что перечисленные синдромы – это разные проявления единой мутации, являющиеся разновидностью нарушения тканевой чувствительности к андрогенам и связанные с наличием мутации в гене ДНК-связывающего и стероид-связывающего доменов.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется промежуточно-мошоночной гипоспазией, гинекомастией, евнухоидизмом, крипторхизмом, атрофией семенных канальцев и нередко азооспермией. Гипоспадия сочетается с недоразвитием полового члена, который искривлен книзу в связи с наличием короткой уздечки. Мошонка развита нормально, тестикулы слегка гипоплазированы. Подмышечное и лобковое оволосение соответствует полу, но оволосение груди и лица выражено в минимальной степени. Яички маленькие, часто наблюдается крипторхизм, азооспермия. Проявления нарушений вирилизации в пораженных семьях варьируют от фенотипических мужчин с азооспермией до фенотипических женщин с псевдовлагалищем. У некоторых больных отмечают аномалии производных вольфовых протоков (например, у них отсутствуют или недоразвиты семявыносящие протоки). Психосексуальная ориентация в большинстве случаев мужская.

Диагноз. Диагностика синдрома сложна, основана на семейном анамнезе, оценке клинических проявлений, генетических исследованиях. Кариотип 46XY. При обследовании выявляется высокое содержание тестостерона и ЛГ в крови, что указывает на наличие резистентности к андрогенам. При ги-

стологическом исследовании яичек обнаруживается гиалинизация семенных канальцев, фиброзные волокна располагаются вокруг них, что указывает на поражение канальцев в постпубертатном периоде. Клетки Лейдига выявляются в достаточном количестве.

Лечение. Гипоспадию, крипторхизм и гинекомастию рекомендуется корригировать хирургическим путем. Возможна заместительная терапия андрогенами, однако эффективность ее вариабельна.

Синдром Каллмана (*гипогонадотропный гипогонадизм*) – состояние, при котором гипогонадизм вследствие недостаточной секреции ФСГ и ЛГ сочетается с резким нарушением или отсутствием обоняния (аносмия либо гипосмия). У части больных наблюдаются также снижение слуха (до полной глухоты) и другие врожденные дефекты («заячья губа», «волчья пасть», высокое «готическое» нёбо, укорочение уздечки языка, асимметрия лица, шестипалость). Больные имеют высокий рост, гинекомастию, яички маленькие, мягкие, иногда опущены в мошонку не полностью, выявляется азооспермия.

Содержание тестостерона, а также ФСГ и ЛГ в крови снижено. При введении гонадолиберина наблюдается повышение уровней ФСГ и ЛГ, что указывает на первичную патологию гипоталамических центров и отсутствие поражения гипофиза. Поскольку у эмбриона нейроны обонятельного нерва и нейроны, секретирующие гонадолиберин, закладываются в области гайморовой пазухи верхней челюсти и мигрируют вверх, достигая области луковицы обонятельного нерва и области гипоталамуса, клинические проявления синдрома Каллмана и связь патологии гипоталамуса и нарушений формирования обоняния и слуха закономерны.

При синдроме Каллмана выявлена делеция гена KALIG-1, локализованного на хромосоме Xp22. Этот ген имеет гомолог на Y-хромосоме и «ускользает» от инактивации на X-хромосоме.

Несмотря на логичность лечебной рекомендации использовать препараты гонадолиберинов, попытки лечения таких больных гонадолиберином оказались неудачными из-за пониженного ответа тестикулярной ткани, что не исключает патологию рецепторов. Возможно использование терапии гонадотропинами. Терапия андрогенами в постпубертатном периоде приводит к увеличению размеров фаллоса, что обосновывает ее целесообразность.

Синдром 46XX-мужчины (*синдром Ла Шапелля – de la Chapelle syndrome*) относится к редкой хромосомной патологии, возникающей в результате кроссинговера между X- и Y-хромосомами в процессе мейоза, в результате чего одна или обе X-хромосомы содержат нормальный мужской SRY-ген. Кариотип 46XX у фенотипических мужчин встречается с частотой приблизительно 1 : 20 000–1 : 24 000.

Патогенез. Патогенез этого нарушения объясняют: транслокацией части Y-хромосомы на X-хромосому (длинное плечо Y-хромосомы в таких случаях утрачивается, отсутствует и locus AZF, что объясняет азооспермию); мозаицизмом по Y-хромосоме в некоторых клеточных линиях или ранней потерей Y-хромосомы; мутацией аутосомного гена; делецией генетического вещества X-хромосомы, в норме оказывающего отрицательный регуляторный эффект на развитие яичек. Однако ни одна из указанных причин не в состоянии полностью объяснить данное нарушение. Мозаицизм в большинстве случаев вряд ли имеет место, но все остальные процессы вполне возможны. Не исключена гетерогенная природа синдрома.

Клиническая картина. Большинство пациентов фенотипически мужчины или мальчики. У таких лиц все женские внутренние гениталии отсутствуют, и в психосексуальном плане они ощущают себя мужчинами. Признаки сходны с таковыми при синдроме Клайнфельтера: яички маленькие и плотные (меньше 2 см), возможна гинекомастия, азооспермия и гиалинизация семенных канальцев, половой член либо нормальных, либо уменьшенных размеров. Концентрация тестостерона в плазме понижена, эстрадиола – повышена, а содержание ЛГ и ФСГ достигает высокого уровня. Такие больные отличаются от больных с классическим синдромом Клайнфельтера только тем, что их рост в среднем ниже, чем у нормальных мужчин, психическое отставание встречается не чаще, чем в общей популяции, увеличена частота гипоспадии. Основной жалобой является бесплодие. Соматическая патология не выявляется.

Диагноз. Диагностика основывается на выявлении у мужчин положительного полового хроматина, при кариотипировании – наличие 46XX кариотипа. Патогистологическое исследование биоптата яичка обнаруживает гиалиноз семенных канальцев, отсутствие полового эпителия и клеток Сертоли, пролиферацию клеток Лейдига, исследование семенной жидкости – азооспермию. Гормональное исследование обнаружи-

вает колебания уровня тестостерона от недостаточного до нормального, секреция гонадотропинов повышена (гипергонадотропный гипогонадизм).

Лечение. Лечение бесплодия при данном синдроме бесперспективно. Показана заместительная терапия препаратами андрогенов.

Синдром Паскулиани (*eunuchoidismus fertilis*, синдром фертильного евнуха) – очень редкое заболевание, характеризующееся врожденным изолированным дефицитом ЛГ у мужчин с недостаточной продукцией тестостерона и развитием гипогонадизма. Предполагают, что данный синдром обусловлен аутосомно-рецессивно наследуемым дефектом субъединицы ЛГ и частичным дефицитом гонадолиберина. Заболевание сопряжено с поражением гипоталамических ядер и гипофиза, нередко сочетается с аденомой или гранулемой гипоталамо-гипофизарной области.

Клиническая картина. До наступления половой зрелости синдром не проявляется. При гипофизарной аденоме прогрессивно атрофируются первичные (яички, половой член) и вторичные половые признаки. До развития финальных синдромов в яичках удается обнаружить сохраненный спермато- и спермиогенез, а затем наступает абсолютное бесплодие. Клиническая картина зависит от выраженности дефицита ЛГ. Характерны недоразвитие полового члена, яички нормального размера, скудное оволосение лобка, подмышечных впадин и лица, евнухоидные пропорции тела, нарушение половых функций, редко – гинекомастия. Больные обращаются к врачу по поводу бесплодия.

Диагноз. Диагноз устанавливается по характерному внешнему виду пациента, нарушениям половой функции, снижению базального и стимулированного гонадолиберинном уровня ЛГ, тестостерона при нормальном содержании ФСГ. Результаты пробы с хорионическим гонадотропином нормальные. Генетическое исследование не выявляет отклонений от нормы. Дифференцированные клетки Лейдига отсутствуют или их очень мало, но сперматогенез не нарушен. При этом наблюдается снижение подвижности сперматозоидов, олигоспермия, нарушение биохимического состава спермы, нежизнеспособность сперматозоидов. Результаты исследования эякулята: малый его объем, олигозооспермия, малая подвижность сперматозоидов, резкое уменьшение содержания фруктозы в сперме.

Лечение. Лечение синдрома Паскуалини начинается с назначения хорионического гонадотропина по 1500 ЕД 2 раза в неделю курсами по одному месяцу с месячным перерывом на протяжении всего репродуктивного периода. В результате копулятивная и репродуктивная функции обычно восстанавливаются.

Синдром Ульриха – Нунан (*тернероидный синдром с нормальным кариотипом*) – редкая врожденная патология. Она наследуется по аутосомно-доминантному типу, имеет семейный характер, однако встречается и спорадически. Характеризуется тернеровским фенотипом у особей женского и мужского пола с нарушением половой дифференцировки и нормальным набором хромосом. Синдром встречается у 1 : 8000 новорожденных с нормальным кариотипом. Наиболее частой причиной заболевания являются мутации гена RPN11, локализуемого в экзонах 3, 7, 13, регистрируемые у 50% пациентов.

Клиническая картина. Характеризуется низкорослостью (конечный рост у мальчиков – 162 см, у девочек – 153 см), укорочением шеи крыловидными складками, вальгусной деформацией локтевых суставов, бочкообразной грудной клеткой, деформацией или низким расположением ушных раковин, снижением умственного развития, лимфатическими отеками кистей и стоп, наличием пороков сердца или крупных сосудов. Слабо выражены вторичные половые признаки (скудное оволосение на лице и лобке, слабое развитие мускулатуры). Недостаточность гонад у мужчин – от полной агенезии до небольшой гипоплазии яичек, яички маленькие, часто отмечается крипторхизм, сперматогенез отсутствует либо выявляется различная степень олигозооспермии, микропения.

Диагноз. Диагноз основывается на наличии характерного фенотипа, повышенного содержания ЛГ и ФСГ, снижении уровня тестостерона. В эякуляте выявляется различная степень олигоспермии. Костный возраст отстает от паспортного. Несмотря на фенотип, характерный для синдрома Шерешевского – Тернера, при исследовании не находят нормальный мужской кариотип 46XY. Причина задержки роста не уточнена: уровень базального и стимулированного ГР нормальный, а ИФР-1 снижен или на нижних границах нормы.

Лечение. При необходимости проводится заместительная терапия андрогенами. При крипторхизме показано низведение яичка.

Синдром ХУУ – кариотип 47ХУУ; частота 1 на 1000 новорожденных. При синдроме ХУУ ребенок мужского пола рождается с дополнительной Y-хромосомой.

Клиническая картина. Характерными признаками этой хромосомной патологии являются асоциальное поведение и различные психологические нарушения, имеющиеся у 35% больных. Среди мужчин с различными психическими отклонениями и асоциальным поведением частота синдрома достигает 15%. Мальчики с этой хромосомной аномалией обычно высокие, у них затруднена речь. Более чем у 30% пациентов с кариотипом 47ХУУ наблюдается нарушение репродуктивной функции. У таких пациентов отмечается неонатальная асфиксия, умственная отсталость, ожирение. Характерны транссексуальность, агрессивность и периоды депрессии.

Диагноз. Диагноз подтверждается генетическими исследованиями. Клеточная линия 47ХУУ в кариотипе больных с анеуплоидией Y-хромосомы иногда сочетается с клонами 45X, 46ХУ, 47ХХУ, 48ХХУУ. Описаны мозаицизм 45X/49ХУУУУ и 47ХУУ/48ХУУУ/49ХУУУУ у пациентов с психическими отклонениями и нарушением репродуктивной функции, а также несколько случаев обнаружения кариотипа 48ХУУУ, из которых в половине выявлен мозаицизм с присутствием нормальной клеточной линии 46ХУ. Азооспермия у этих пациентов обусловлена атрофией семенных канальцев и полным отсутствием сперматогенеза.

7.1.4. Возрастной андрогенный дефицит

Возрастной андрогенный дефицит (*частичный андрогенодефицит у пожилых мужчин* – PADAM, Partial Androgen Deficiency in Aging Male; *андрогенный дефицит у возрастных мужчин* – ADAM, Androgen Deficiency in the Aging Male, *возрастной андрогенный дефицит* (ВАД) – LOH, Late Onset Hypogonadism, андропауза) – биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся дефицитом андрогенов в сыворотке крови, что может привести к ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма.

Этиология и патогенез. У мужчин происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня половых гормонов, в первую очередь тестостерона: уровень общего тесто-

стерона снижается в среднем на 1,6% в год, св.Тест – на 2,8%, при этом на 1,3% ежегодно возрастает уровень глобулина, связывающего половые стероиды (СССГ). Параллельно отмечается изменение амплитуды пульсов ЛГ в сторону снижения и урежения. Снижение продукции андрогенов выявляется чаще у лиц с эректильной дисфункцией и (или) снижением либидо, подтвержденным остеопорозом (остеопенией), на фоне длительного приема ГКС, при наличии системных заболеваний; злоупотреблении алкоголем и наркотиками; ожирении и (или) метаболическом синдроме, недавно возникшей гинекомастии.

Клиническая картина. Дефицит андрогенов приводит к целому ряду расстройств. Симптомы ВАД включают вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства (приливы, колебания уровня АД, кардиалгии, головные боли, быстрая утомляемость, повышенная раздражительность, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности), соматические расстройства (уменьшение мышечной массы и силы, снижение МПК, увеличение грудных желез, массы жировой ткани, уменьшение оволосения на голове, теле, лобке, потливость, истончение и атрофия кожи), мочеполовые расстройства (снижение либидо, эректильная дисфункция и пр.).

Одна из наиболее частых жалоб – это жалоба на снижение либидо, которое зависит от уровня тестостерона, а один из самых неприятных симптомов возрастного гипогонадизма – снижение потенции, или пониженная способность к достижению и поддержанию эрекции. Снижение потенции приводит к тому, что мужчина чувствует себя глубоко несчастным во всех сферах жизни. В результате как для мужчин, так и для их близких раздражительность является одним из наиболее мучительных симптомов недостаточности тестостерона.

Диагноз. Диагноз устанавливается с учетом клинических проявлений только по результатам гормонального тестирования с определением уровня общего и св.Тест. Для ВАД характерно снижение уровня тестостерона сыворотки менее 12 нмоль/л в сочетании с не менее чем одним из клинических признаков, включающих снижение полового влечения, силы и выносливости, недостаток энергии, уменьшение роста, депрессивное настроение, нарушения эрекции, ухудшение работоспособности. Показания для облигатного гормонального скрининга (определение уровня тестостерона): эректильная

дисфункция и (или) снижение либидо; подтвержденный остеопороз (остеопения); длительный прием ГКС; наличие системных заболеваний, в том числе СД2, ИБС; необъяснимое снижение физической активности; недавно возникшая гинекомастия; злоупотребление алкоголем и наркотиками; ожирение и (или) метаболический синдром. Скрининг с оценкой уровня тестостерона крови не облигатен, но желателен у лиц с анемией, депрессией, дислипидемией, повышенным ИМТ. При выявлении снижения уровня общего тестостерона у пожилых мужчин показано исследование ЛГ, пролактина, ТТГ, глюкозы в крови, липидограммы и других параметров для проведения дифференциальной диагностики.

При постановке диагноза ВАД необходимы тщательный сбор анамнеза и скрупулезное физикальное обследование. Как правило, диагностика бывает запоздалой из-за стертости симптоматики, низкой комплаентности мужского населения и недостаточной осведомленности клиницистов. Большинство проявлений заболевания неспецифично, однако наиболее значимый его признак – снижение или потеря сексуального влечения (либидо), который может быть единственным следствием недостаточности тестостерона.

Лечение. Лечебная тактика заключается в нормализации уровня тестостерона. Рекомендуется здоровый образ жизни, направленный на нормализацию массы тела, режима сна и отдыха, устранение стрессовых факторов. Реальное улучшение самочувствия достигается при использовании гормональной заместительной терапии андрогенами, на фоне которой минимизируются все симптомы дефицита андрогенов. Лечение любым из препаратов экзогенного тестостерона требует осторожности, контроля и предварительного обследования и показано только в случаях гарантированной возможности тщательного наблюдения за состоянием пациентов. Перед началом заместительной терапии обязательны обследование пациента у уролога с ректальным пальцевым исследованием предстательной железы, определением уровня простатического специфического антигена, трансректальное УЗИ предстательной железы и осмотр терапевта. При назначении андрогензаместительной терапии уровень тестостерона в плазме крови определяется через 2–4 недели после начала терапии между инъекциями препарата. В зависимости от ответа на терапию доза может корректироваться. Пальцевое ректальное исследование, уровень простатического специфического антигена, ге-

моглобина и гематокрита оцениваются 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем 1 раз в год. При отклонении уровня простатического специфического антигена от референтных значений (прирост на 1 нг/мл и более за 3 месяца терапии или на 1,5 нг/мл за год) проводится ТАБ. Перспективы, удобство применения и относительная безопасность заместительной терапии современными препаратами тестостерона не должны затмевать у врача понимание того, что назначение такой терапии возможно только после подтвержденного лабораторными данными дефицита тестостерона.

7.1.5. Гинекомастия

Гинекомастия – это доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин, возникающее в результате эндокринных нарушений и проявляющееся гипертрофией ткани железы. В переводе с латинского языка гинекомастия (*gynēs* – женщина, *mastos* – грудь, молочная железа) означает «женственная грудь». Первое описание гинекомастии было дано в XIV в., хотя данная патология была описана еще у фараонов в Древнем Египте (5 тыс. лет до н.э.).

Выделяют два вида гинекомастии – истинную и ложную. При *истинной гинекомастии* грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, при *ложной* (псевдогинекомастии) – в результате отложений жировой клетчатки. Истинная гинекомастия, в свою очередь, бывает физиологической и патологической, диффузной и очаговой (узловой).

Различают следующие виды *физиологической гинекомастии*:

- гинекомастия новорожденного – связана с проникновением через плаценту материнских эстрогенов, проходит через несколько дней (недель);
- гинекомастия подросткового периода (пубертатная, ювенильная) – наблюдается у здоровых мальчиков в период полового развития, вызвана повышенной секрецией гонадотропинов и самопроизвольно проходит в 90% случаев;
- гинекомастия пожилого возраста – обусловлена возрастным снижением синтеза мужских половых гормонов в яичке, а также ожирением, увеличивающим отношение эстрадиол/тестостерон в сторону первого.

Патологическая гинекомастия наблюдается при различных патологических состояниях, когда нарушен баланс между тестостероном и эстрогенами:

- при гормонально-активных опухолях – лейдигомы, опухоли различных органов (легких, печени, кишки) с продукцией хорионического гонадотропина, андростеромы и эстрома надпочечников;

- при эндокринных заболеваниях, в том числе генетически обусловленных (истинный гермафродитизм, синдромы Клайнфельтера, Каллмана, Рейфенштейна, ВДКН, повышенная ароматазная активность, недостаточность 17-кетостероидредуктазы, тиреотоксикоз);

- при первичной гипоандрогении (орхит, травма яичек, гранулематозный орхит, врожденная анорхия, кастрация);

- при ХБП и печеночной недостаточности;

- индуцированная приемом лекарственных средств и фитопрепаратов (эстрогены, опиаты и опиоиды, марихуана, хорионический гонадотропин человека, спиринолактон, флутамид, сердечные гликозиды, изониазид, кетоконазол, метронидазол, блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ, амфетамин, цитостатики, циметидин, диазепам, пенициллин, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты).

Ложная гинекомастия часто встречается у тучных мужчин, нередко бывает односторонней или более выраженной на одной из сторон.

Этиология и патогенез. Причина гинекомастии заключается в дисбалансе между активностью свободных эстрогена и андрогена в ткани грудной железы, который обусловлен различными механизмами. Отношение эстрадиол/тестостерон увеличивается по следующим причинам:

- повышение содержания эстрогенов – избыточная их продукция опухолями (яичка, печени, легких и других органов); опухоли яичек из клеток Лейдига или Сертоли и эстрома надпочечников; недостаточный метаболизм эстрогенов в печени (цирроз, хронический гепатит, другие заболевания печени); применение лекарственных средств, содержащих эстрогены или обладающих эстрогеноподобным действием (наперстянка, анаболики, эстрогены); стимуляция гонад повышенным количеством хорионического гонадотропина (вырабатываемых злокачественными опухолями бронхов, печени, тестикул, хориона);

- дефицит андрогенов: первичный – при генетических отклонениях (синдром Клайнфельтера и др.); вторичный – при

травмах яичка, орхите, облучении; лекарственно-обусловленный – депривация тестостерона лекарственными средствами (циметидин, спиронолактон, фуросемид, диазепам, противоопухолевые препараты, резерпин, верапамил, теofilлин);

- повышение активности фермента ароматазы (благодаря которому тестостерон превращается в эстроген), обусловленное различными патологическими процессами (тиреотоксикозом, синдромом Клайнфельтера, опухолями надпочечников и яичек, увеличением объема жировой ткани);

- повышение концентрации СССГ в сыворотке крови (при гипертиреозидизме и некоторых заболеваниях печени), что приводит к более интенсивному связыванию тестостерона и соответственно снижению уровня свободного тестостерона по сравнению с концентрацией свободного эстрогена.

Клиническая картина. Типично концентрическое увеличение желез, которое определяется как уплотнение около ареолы, отграниченное от окружающей жировой ткани. При узловой форме на фоне гипертрофии ткани железы определяется более плотный участок с нечеткими контурами, как правило, одиночный, расположенный эксцентрично по отношению к ареоле. Чаще гинекомастия имеет симметричный двусторонний характер; при одностороннем процессе возрастает настороженность в отношении злокачественности процесса. Обычно гинекомастия протекает бессимптомно, реже увеличение грудных желез сопровождается ощущением сдавления, болезненностью и повышенной чувствительностью сосков. Боль или чувствительность при пальпации означает недавний и быстрый рост тканей грудной железы. В ряде случаев возможно выделение из грудных желез молозивоподобного секрета, что связано с гиперпролактинемией (например, при гинекомастии новорожденных). Выявляют также симптомы основного заболевания (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Симптомы заболеваний, сопровождающихся гинекомастией

Патологические состояния	Симптомы
1	2
Опухоль яичек	Боль и увеличение яичка; снижение либидо; признаки феминизации
Опухоли надпочечников	Потеря массы тела, снижение либидо, возможны проявления кушингоидного синдрома или избыточной продукции минералокортикоидов, АГ

1	2
Эктопические опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин	Потеря массы тела, респираторные проявления карциномы легких, абдоминальные проявления гепатоцеллюлярной, желудочной или почечно-клеточной карциномы
Первичный гипогонадизм	Сниженное либидо, эректильная дисфункция, вазомоторные симптомы; при синдроме Клайнфельтера – яички уменьшены, имеют плотную консистенцию
Вторичный гипогонадизм	Сниженное либидо, эректильная дисфункция, симптомы недостаточности гормонов гипофиза, головная боль, офтальмологические симптомы
Тиреотоксикоз	Потеря массы тела, сердцебиение, потливость, зоб, тремор
Заболевания печени	Анорексия, тошнота, рвота, потеря массы тела (или прибавка массы тела за счет асцита), отеки, желтуха, зуд
Заболевания почек	Анорексия, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, олигурия или полиурия, зуд, желтоватый оттенок кожи
Нечувствительность к андрогенам	Сниженное либидо, бесплодие, возможны гипоспадия или нечеткость дифференцировки наружных гениталий, неврологические расстройства (например, слабость проксимальных мышц, спинальная мышечная атрофия и др.)

Диагноз и дифференциальный диагноз. Важный этап клинического обследования – определение общей степени вирилизации и выявление симптомов, указывающих на гипоандрогению или эстрогенизацию (ослабление либидо, снижение потенции, изменение характера оволосения). Пациентов нужно специально расспрашивать о применении ими фармацевтических и запрещенных (наркотических) средств, а также о потреблении алкоголя. Необходимой частью физикального исследования при гинекомастии должна быть пальпация грудных желез, яичек. Следует обращать внимание на признаки системных заболеваний (печени, почек и других органов).

Лабораторное исследование включает определение уровней тестостерона, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, хорионического гонадотропина, пролактина, СССГ, АСТ и АЛТ. Ультразвуковое исследование грудных желез позволяет дифференцировать ис-

тинную и ложную гинекомастию, выявлять опухоль грудной железы; УЗИ яичек необходимо для исключения их опухоли. По показаниям проводят исследование функции ЩЖ, кариотипирование, КТ, маммографию, ТАБ и др.

Необходимо дифференцировать истинную гинекомастию с ложной гинекомастией, карциномой мужской грудной железы, липомой, нейрофиброматозом (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Дифференциальная диагностика истинной гинекомастии

Патологическое состояние	Отличительные черты
1	2
Карцинома мужской молочной железы	Острое развитие, асимметричное твердое уплотнение грудной железы в сочетании с болями, чувством сдавления, деформацией соска, возможно выделение кровянистого секрета. При маммографии – звездчатое уплотнение с нечеткими контурами, на УЗИ грудных желез – гипозоногенное образование с неправильными контурами, возможно с гиперэхогенными включениями, гиперваскуляризацией при цветном картировании кровотока. Окончательный диагноз – после ТАБ
Липома	Маммографически и при УЗИ – четко очерченное однородное просветление, но в нем можно встретить мелкие обызвествления. Диагноз подтверждается ТАБ или гистологическим исследованием (после удаления липомы)
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)	Для нейрофиброматоза патогномоничны пигментные пятна от светло-бежевого до темно-коричневого цвета, «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей, реже на лице, шее, слизистой оболочке полости рта; узелки Лиша – гамартозы радужной оболочки глаза, большое количество нейрофибром различной локализации. В зависимости от расположения нейрофибромы могут вызвать различную клиническую симптоматику: судороги, нарушение функции черепных нервов и сегментов спинного мозга, паралич глазных мышц, птоз, сдавление органов средостения. Для выраженного процесса характерна деформация позвоночника в виде сколиоза, возможны краевые дефекты тел позвонков, их суставных и поперечных отростков, узуры нижних краев задних отделов ребер, вызванные давлением нейрофиброматозных узлов

1	2
Ложная гинекомастия	При пальпации при истинной гинекомастии отмечается скопление эластичной или плотной ткани концентрично вокруг ареолы, а при псевдогинекомастии такое образование отсутствует. Подтверждение диагноза – по результатам УЗИ грудных желез

Лечение. Зависит от причины гинекомастии. Если состояние физиологическое, то применяют выжидательную тактику. В случае лекарственной гинекомастии отменяют лекарственное средство, вызвавшее гинекомастию. Обязательно и лечение основного заболевания. Патологическая гинекомастия является симптомом самостоятельного заболевания, она имеет тенденцию к спонтанной ремиссии и отдельной терапии, как правило, не требует.

Иногда используются лекарственные средства, направленные на регуляцию баланса тестостерон/эстрогены. При дефиците андрогенов назначают препараты тестостерона, который подавляет секрецию ЛГ и тем самым снижает секрецию эстрадиола в яичках. Антиэстрогены, блокирующие влияние эстрогенов на грудную железу, назначаются при избыточном содержании в организме мужчины эстрогенов.

Хирургическое лечение заключается в удалении тканей грудной железы и применяется при узловых формах гинекомастии, значительном увеличении железы, фиброзных изменениях, болезненности, прогрессивно увеличивающейся диффузной гинекомастии, резистентной к терапии. Основанием для операции часто является требование пациента в связи с косметическими и психологическими неудобствами.

7.2. Заболевания репродуктивной системы у женщин

В настоящее время единой классификации болезней репродуктивной системы нет. Рассматриваются синдромы, в основе которых лежат различные нарушения эндокринной регуляции половой системы. Отдельно выделяют причины женского бесплодия, синдромы дисфункции яичников, СПКЯ, эндокринологические аспекты менопаузы, опухоли яичников, наруше-

ния половой дифференцировки. Диагностика и лечебная тактика данных состояний основаны на современных принципах доказательной медицины.

7.2.1. Синдром дисфункции яичников

При *синдроме дисфункции яичников* отмечаются различные нарушения менструального цикла (как при первичном поражении яичников, так и при других заболеваниях). У женщин репродуктивного возраста наиболее часто встречаются синдромы, развивающиеся при овариальной дисфункции (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Основные синдромы, развивающиеся при овариальной дисфункции

Синдромы	Следствие
1	2
Нарушение полового созревания	Преждевременное половое созревание, задержка полового созревания
Нарушение менструального цикла	Аменорея (первичная, вторичная), опсоолигоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения
Нарушение овуляторной функции	Нарушение фолликулогенеза (удлиненная или укороченная фолликулярная фаза, нарушенная фолликулярная фаза – неадекватная или недостаточная функция, образование кист, лютеинизация фолликула, преждевременный разрыв фолликула); нарушение лютеогенеза (укороченная или неадекватная лютеиновая фаза, киста желтого тела); нарушение фолликулогенеза и лютеогенеза (длинная фолликулярная фаза и короткая лютеиновая); ановуляция (отсутствие овуляции вследствие нарушений фолликулогенеза – нарушение созревания фолликула, нарушение разрыва фолликула, лютеинизация неразрывавшегося фолликула)
Бесплодие	Трубно-перитонеальный фактор (инфекционно-воспалительные заболевания, эндометриоз, врожденные аномалии – синдром Рокитанского – Кюстнера, спаечный процесс в малом тазе в результате перенесенного перитонита или оперативных вмешательств); цервикальный или маточный фактор (лейомиома, аномалии строения матки, внутриматочные синехии – синдром Ашермана, разрешение цервикальных желез – следствие перенесенного

1	2
Гирсутизм и вирильный синдром	воспалительного заболевания или хирургического вмешательства); вагинальный фактор (врожденное отсутствие влагалища, вагинизм, вагиниты); иммунологический фактор; аменорея и ановуляция (заболевания яичников, болезни других эндокринных желез, нарушения питания и пищевого поведения, заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, заболевания ЦЖ, надпочечников, СД, нервная анорексия); идиопатическое бесплодие На фоне эндокринных заболеваний; идиопатический

7.2.2. Синдром аменореи

Аменорея – синдром, характеризующийся отсутствием менструаций в течение 6 месяцев и более. Распространенность у женщин репродуктивного возраста 1,8–3,5%. На долю первичной аменореи приходится около 10%.

Этиология. Причины развития аменореи разнообразны, чаще отмечается ее развитие при различных заболеваниях репродуктивной системы, нейроэндокринных заболеваниях, доброкачественных и злокачественных новообразованиях (табл. 7.6).

Таблица 7.6. Этиологическая классификация аменорей

Характер аменорей	Следствие
Первичная с задержкой полового развития	Пороки развития гонад – дисгенезия гонад; нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы (конституциональная форма задержки полового развития, функциональные и органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы)
Первичная без задержки полового развития	Пороки развития половых органов (гинатрезия, аплазия матки)
Вторичная аменорея	Патология матки (атрезия цервикального канала, синдром Ашермана – внутриматочные синехии); функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы (аменорея на фоне потери массы тела, психогенная аменорея, гиперпролактинемия); яичниковые формы аменорей (синдромы резистентных яичников, истощенных яичников, гиперторможения гонадотропной функции)

Клиническая картина. Выделяют *первичную аменорею* (отсутствие менархе у пациенток старше 16 лет независимо от характеристик вторичных половых признаков), *вторичную* (прекращение менструации более 6 месяцев при нормальном развитии вторичных половых признаков у фертильных женщин), а также *олигоопсоменорею* – нерегулярные скудные менструации с увеличением длительности менструального цикла более 35 дней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностическое исследование начинается с оценки жалоб пациентки – характер нарушения менструальной функции – олиго- или аменорея (первичная, вторичная); бесплодие (первичное, вторичное); галакторея, гирсутизм, а также сбора анамнеза (темпы физического и полового созревания, динамика роста и массы тела, время наступления менархе, сроки появления клинических признаков заболевания, наличие беременностей (родов), прием контрацептивных лекарственных средств, ГКС, а также особенности детородной функции у родственников и т.д.).

Клиническое обследование включает оценку роста и массы, ИМТ, фенотипа (женский, мужской), состояния кожи, степени развития молочных желез, наличия галактореи, генетических стигм и пр. Проводится гинекологический осмотр. В эндокринологической практике используют разделение аменореи на гипергонадотропную, нормогонадотропную и гипогонадотропную (табл. 7.7).

Лабораторное исследование включает определение кариотипа и генных нарушений. При гормональном исследовании определяют уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, 17-дегидроксипрогестерона, ДГЭА-С, пролактина, ТТГ. Инструментальные исследования включают УЗИ или КТ органов малого таза, при необходимости – КТ надпочечников, МРТ гипофиза.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, сопровождающимися отсутствием менструаций (табл. 7.8).

Заболевания, сопровождающиеся синдромом аменореи, могут быть обусловлены различными нарушениями на уровне гипоталамо-гипофизарной системы (гипергонадотропная, гипогонадотропная) или развитием аменореи на фоне нормальной продукции гонадотропинов.

Таблица 7.7. Классификация аменореи в зависимости от уровня гонадотропинов

Причины	Синдромы	Заболевания (состояния)
1	2	3
<p>Генетические нарушения</p>	<p>Синдром дистенезии гонад</p>	<p><i>Гипергонадотропная аменорея</i></p> <p>Типичная форма дистенезии гонад – синдром Шерешевского – Тернера (кариотип 45X0; клинически – отсутствуют менструации). Чистая агенезия фаллопиев – синдром Свайера (46XX, 46XY; клинически – нормальный рост, морфотип евнухоидный или интерсексуальный с умеренным гирсутизмом, недоразвитие вторичных половых признаков на фоне генитального инфантилизма). Смешанная форма (мозаичный кариотип, чаще – 46X0/46XY; клинически – морфотип интерсексуальный с умеренным гирсутизмом, соматические дисплазии, внешние признаки вирилизации – гипертрофия клитора, наружные половые признаки с элементами вирилизации – типертрофия клитора, оволосение по мужскому типу, вторичные половые признаки недоразвиты, матка гипопластична). Синдром двуполовых гонад (истинный гермафродитизм) – имеется овариальная и тестикулярная ткань (кариотип чаще женский, может быть мужской, характерен мо-заицизм; клиника обусловлена активностью овариальной или тестикулярной ткани; наружные половые органы имеют бисексуальное строение).</p>
	<p>Дистенезия яичек</p>	<p>Ложный мужской гермафродитизм (синдром тестикулярной феминизации, синдром андрогенной нечувствительности) – характерен 46XY при женском фенотипе, аплазия влагалища, недостаточное (отсутствие) характерного оволосения, спонтанное развитие молочных желез, отсутствие матки; выделяют синдром Тернера (кариотип – 45X0/46XX, 45X0/46XY; гонады представлены стеками, низкорослость, высокое небо, деформация ушных раковин, короткая шея, пороки развития почек, сердца), синдром частичной агенезии (дистенезии) гонад (кариотип 46XX, 46XY, рост нормальный, недоразвиты вторичные половые признаки, половой инфантилизм, наружные половые органы по женскому типу, возможна вирилизация)</p>

1	2	3
	Генетически обусловленное снижение клеточного резерва	Синдром истощенных яичников – необратимая аменорея у молодых женщин, при нормальном менструальном цикле и репродуктивной функции в анамнезе. Развивается в результате генетически обусловленного снижения количества ооцитов в яичниках; часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями; характерны приливы, депрессия, тревожность, головная боль, нарушение работоспособности; высокий уровень гонадотропинов, снижено содержание эстрогенов. Лечение – заместительная терапия половыми гормонами
Различные поражения яичников		Химиотерапия, воспаление, облучение, хирургическая кастрация
Аутоиммунные заболевания		Изолированный аутоиммунный оофорит; аутоиммунный оофорит при аутоиммунных полигландулярных синдромах
Ферментные нарушения		ВДКН с недостаточностью P450c17; галактоземия
Нарушения синтеза и (или) функциональной активности гонадотропинов		Гиперпролактинемический гипогонадизм; синдром резистентных яичников (Savage-синдром); характерны вторичная аменорея, бесплодие, нормальное развитие вторичных половых признаков (кариотип 46XX), повышен уровень гонадотропинов, умеренная гипострогения. Лечение – заместительная терапия половыми гормонами; секрция биологически неактивных форм гонадотропина; циркулирующие антитела к гонадотропинам
<i>Гипогонадотропная аменорея</i>		
Гипоталамическая недостаточность	Врожденная генетически обусловленная недостаточность синтеза ЛГ–РГ	Синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия), обусловленный нарушением развития гипоталамуса; нарушено обоняние (частичная или полная агенезия обонятельных лукович), телосложение евнухоидное

	Приобретенная недостаточность синтеза ЛГ–РГ	Опухоли гипоталамуса; последствия травмы или хирургического вмешательства; кровоизлияния; нейроинфекции
Гипофизарная недостаточность		Идиопатический дефицит ЛГ и ФСГ; гормонально-неактивные опухоли гипофиза; кисты; частичный некроз аденогипофиза
<i>Нормогонадотропная (вторичная) аменорея</i>		
Склерокистозные изменения в яичниках	СПКЯ	Сочетание овариальной гиперандрогении (нарушения центральной и периферической регуляции (яичники, надпочечники) деятельности эндокринной системы), ИР (инсулин оказывает действие на яичники опосредованно через рецепторы пептидов (ИФР, релаксин и др.)), ИФР-1 стимулирует продукцию андрогенов текаинтерстициальными клетками
Врожденная аплазия матки и влагалища	Синдром Рокитанского – Кюстнера	Развивается в ранней стадии эмбриогенеза (кариотип 46XX). Клинически – женский тип телосложения, отсутствие менархе, нормальное и своевременное развитие вторичных женских половых признаков и наружных гениталий, отсутствие или укорочение влагалища, изменены внутренние половые органы (отсутствие матки и труб или один либо два рога матки с тонкими недоразвитыми трубами), яичники нормальной структуры, отсутствуют гормональные нарушения. Лечение оперативное (хирургическая пластика с формированием искусственного влагалища)
Приобретенные нарушения матки и ее придатков	Синдром Ашермана	Наличие внутриматочного спаянного процесса или синехий после воспалительных процессов (гнойный эндометрит, частые (туберные) выскабливания, криминальный аборт), отсутствуют гормональные нарушения. Лечение оперативное (рассечение спаек)

Таблица 7.8. Основные отличия некоторых заболеваний, сопровождающихся аменореей

Основное заболевание	Дифференциальная диагностика	Дифференциально-диагностические критерии
1	2	3
<i>Первичная аменорея</i>		
Синдром Шерешевского – Тернера (дисгенезия гонад)	С нарушением развития половых признаков гипоталамического генеза	Отсутствие клинических проявлений психоневрологических симптомов
Краниофарингиома (органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы)	С дисгенезией гонад	Клинические проявления – сильная головная боль, неврологическая симптоматика. Гормональные исследования – низкие уровни ЛГ, ФСГ и эстрогенов в крови. При УЗИ – размеры яичников уменьшены (мультифолликулярные яичники), плоский эндометрий, матка небольших размеров
<i>Вторичная аменорея</i>		
Гиперпролактинемия	С гипотиреозом	Нарушение менструального цикла связано с тяжелыми стрессовыми ситуациями, травмами, оперативными вмешательствами, длительным приемом нейролептиков; галакторея отмечается не всегда. Гормональные исследования – высокий уровень пролактина, нормальная концентрация ТТГ, св.Т ₄
Синдром резистентных яичников (яичниковые формы вторичной аменореи)	С синдромом истощенных яичников	Возникает у женщин до 35 лет. Гормональные исследования – повышен уровень гонадотропинов, низкий уровень эстрадиола, пролактин в норме. При УЗИ – макро- и микроскопически неизменные яичники, матка нормальных размеров, тонкий эндометрий

1	2	3
Синдром истощенных яичников (яичниковые формы вторичной аменореи)	С синдромом резистентных яичников	Возникает у женщин в возрасте до 40 лет, имевших нормальную менструальную и репродуктивную функцию. Клинические проявления – клинические вегетативно-сосудистые симптомы. Гормональные исследования – повышение уровня гонадотропинов. При УЗИ – в яичниках не визуализируются фолликулы, матка уменьшена в размерах, эндометрий линейный
	С преждевременной менопаузой	Резко (без периода олигоменореи) прекращается менструальная и гормональная функция яичников по типу кастрации. При УЗИ – в яичниках отсутствуют фолликулы (стимуляция овуляции неэффективна)

Лечение. Лечение синдрома аменореи зависит от характера заболевания (табл. 7.9).

Таблица 7.9. Лечение синдрома аменореи

Синдром (заболевание)	Лечебная тактика
1	2
<i>Первичная аменорея</i>	
Синдром Шерешевского – Тернера (дисгенезии гонад)	До 20 лет удаляются мужские гонады (в кариотипе Y-хромосомы); заместительная гормональная терапия (до возраста естественной менопаузы)
Краниофарингиома (органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы)	Заместительная гормональная терапия (до возраста естественной менопаузы)
Гинатрезия/атрезия части влагалища	Оперативное лечение (рассечение гемана или перегородки влагалища)
Синдром Рокитанского – Кюстнера (аплазия матки)	Оперативное лечение (кольпопоз из тазовой брюшины вагинальным доступом параллельно с лапароскопией)

1	2
<i>Вторичная аменорея</i>	
Синдром Ашермана (внутриматочные синехии)	Оперативное лечение (рассечение спаек)
Аменорея на фоне потери массы тела (функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы)	Рациональное, высококалорийное, сбалансированное питание; циклическая витаминотерапия; нормализация массы тела; возможна заместительная гормональная терапия на протяжении 3–6 месяцев
Гиперпролактинемия	Агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин); оперативное лечение; лучевая терапия
Синдром резистентных яичников (яичниковые формы вторичной аменореи)	Заместительная гормональная терапия (до возраста естественной менопаузы)
Синдром истощенных яичников (яичниковые формы вторичной аменореи)	То же
Ложный мужской гермафродитизм (синдром тестикулярной феминизации, синдром андрогенной нечувствительности)	Оперативная коррекция пола (формирование наружных гениталий); гормональная терапия (монотерапия эстрадиолом, комбинированные пероральные контрацептивные средства, препараты заместительной гормональной терапии)

7.2.3. Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ, синдром Штейна – Левенталя, гиперандрогенная дисфункция яичников, болезнь поликистозных яичников, синдром склерокистозных яичников, синдром овариальной гиперандрогенемии неопухолевого генеза) – гетерогенная группа заболеваний, при которых отмечается хроническая ановуляция или нарушение менструального цикла и овариальная гиперандрогенемия при отсутствии других причин гиперпродукции андрогенов. В 1935 г. И.Ф. Штейн и М.Л. Левенталь (I.F. Stein и M.L. Leventhal) описали классическую форму «склерокистозных яичников» как синдром аменореи и увеличенных яичников, соче-

тающийся с гирсутизмом, бесплодием и ожирением. Рядом исследователей (С. Khan и соавт., 1976; С. Burghen, 1980) открыта взаимосвязь СПКЯ и ИР. В 1984 г. ВОЗ утвердил термин «синдром поликистозных яичников».

В настоящее время определены долгосрочные риски, сопровождающие СПКЯ, которые включают развитие ИР, висцерального ожирения, НТГ или манифестного СД, неалкогольной жировой болезни печени, апноэ во сне и сонливости в течение дня, депрессивных состояний (ассоциированные с ИМТ), сердечно-сосудистой патологии с повышением риска АГ, ИБС, в том числе инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения, рак эндометрия и яичников. Частота встречаемости СПКЯ – 3–8% среди всех заболеваний репродуктивной системы. В структуре ановуляторного бесплодия частота достигает 50%, при нарушениях менструального цикла – 15, при гиперандрогении – 80–90%. Пик заболеваемости приходится на возраст 18–30 лет.

Этиология и патогенез. Причины развития СПКЯ продолжают уточнять, однако большинство случаев возникновения заболевания спонтанное. В то же время весомая роль отводится генетической предрасположенности – полигенный тип наследования с неполной пенетрантностью и существенным влиянием факторов окружающей среды. В основе развития СПКЯ лежит избыточная продукция андрогенов тканью яичников. Существуют различные теории, пытающиеся объяснить механизм развития заболевания.

Центральная теория является основой для понимания функциональной овариальной гиперандрогении. В период адренархе под влиянием неизвестного субстрата (возможно, АКТГ-подобного фактора) в сетчатой зоне надпочечника чрезмерно повышается синтез андрогенов. При достижении критической массы тела увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, которые приводят к увеличению продукции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона и гиперсенсбилизации гипофиза к нему. В результате развивается повышение синтеза ЛГ и относительная недостаточность ФСГ. Усиленное влияние ЛГ на клетки теки способствует гиперпродукции ими андрогенов, относительная недостаточность ФСГ приводит к недостаточной ароматазной активности гранулезы. Таким образом, в яичнике не происходит адекватной конверсии андрогенов в эстрогены, андрогены

в периферических тканях конвертируются в эстрогены, еще в большей степени подавляя синтез ФСГ.

Периферическая (овариальная, надпочечниковая) теория базируется на возможности наличия двух первичных дефектов:

1) первичный яичниковый или надпочечниковый дефект, приводящий к гиперпродукции андрогенов и ановуляции. Отмечается гипертрофия клеток теки яичников, стероидогенные и митогенные аномалии клеток гранулезы в результате нарушения регуляторной функции фермента P450c17 α в яичниках и надпочечниках, аутокринных и паракринных дефектов наряду с нарушением действия ФСГ на яичник;

2) первичный надпочечниковый дефицит ингибина В. Отмечается локальная стимуляция фолликулогенеза ингибином В, синтезируемым в клетках гранулезы, и таким образом развивается ановуляция вследствие дефицита ингибина.

Инсулиновая теория указывает, что при наличии у пациентки ИР возникает компенсаторная гиперинсулинемия (рис. 7.1). Инсулин через рецепторы к ИФР-1 стимулирует клетки теки наподобие ЛГ, вызывая повышение синтеза андрогенов. Инсулин может активировать также АКТГ-зависимый цитохром P450 α в надпочечниках, способствовать повышению синтеза андрогенов в сетчатой зоне. Гиперинсулинемия приводит к снижению СССГ, что является причиной повышения уровня св.Тест в крови. Синергизм действия инсу-

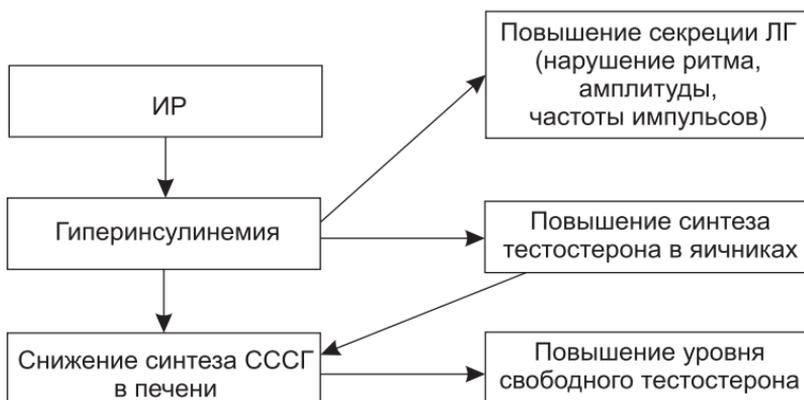


Рис. 7.1. Патогенез СПКЯ (инсулиновая теория)

лина и ЛГ обуславливает к стимуляции клеток теки, гиперандрогенемии и кистозной атрезии фолликулов. Последняя теория в настоящее время является доминирующей.

Клиническая картина. Клинические проявления СПКЯ разнообразны. Наряду с классическими (гиперандрогения, хроническая ановуляция, бесплодие) возможны нетипичные, а также невыраженные клинические проявления или их отсутствие. Наиболее часто встречается гиперандрогения в результате избыточной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками, которая включает рост волос на теле и лице по мужскому типу, появление акне (комедоны, папулы), выпадение волос на голове (диффузная алоpecia или облысение в области лба), барифонию, мускулинное телосложение (увеличение размеров мышц плечевого пояса), гипертрофию клитора. Классификация СПКЯ представлена в табл. 7.10.

Таблица 7.10. Клинические формы СПКЯ (R. Azziz и соавт., 2006)

Форма СПКЯ	Проявления
Классическая с поликистозом яичников	Поликистоз яичников с гиперандрогенией и ановуляцией; поликистоз яичников с ановуляцией
Без поликистоза яичников	Гиперандрогения и ановуляция
Поликистоз яичников без СПКЯ	Изолированный поликистоз яичников (асимптоматический)

Наиболее распространенные проявления СПКЯ:

- нарушение репродукции (нарушение овуляции, что способствует бесплодию; менструальная дисфункция, проявляющаяся олигоменореей или аменореей; гиперплазия эндометрия; маточные кровотечения);
- метаболические нарушения (висцеральное ожирение, ИР, гиперинсулинемия, НТГ, гестационный СД, СД2, дислипидемия, нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции);
- кожные проявления (рис. 7.2) – андрогензависимая дерматопатия (акне, себорея, гирсутизм, «волосатый синдром» (HAIR-синдром; HAIR-AN в сочетании с acantosis nigricans – служит отражением гиперинсулинемии), алоpecia – облысение, acantosis nigricans – папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховых и подмышечных областях).



Рис. 7.2. Андрогензависимая дерматопатия при синдроме поликистозных яичников

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике СПКЯ используются критерии, приведенные в консенсусе Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (2003), включающие:

- нарушение овуляции (олиго- и ановуляция); маркером служат нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи;
- клинические и лабораторные проявления гиперандрогении (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину);
- выявление с помощью УЗИ признаков поликистозных яичников (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину).

Диагноз СПКЯ выставляется при выявлении двух из трех диагностических критериев.

Лабораторные исследования при СПКЯ включают определение уровня следующих гормонов: гонадотропины (ЛГ повышен, ФСГ в норме, соотношение ЛГ/ФСГ > 3 ; отмечаются ациклические пульсы ЛГ); общий тестостерон (обычно в норме), св.Тест (незначительно повышен или в норме); ДГЭА или ДГЭА-С (повышен у 1/3 пациентов, в основном используется для исключения андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников); СССГ (на нижней границе нормы или снижен); увеличение индекса свободных андрогенов более 4,5; эстрадиол и эстрон (в норме или повышены), 17-ОПГ (незначительное повышение; используется для исключения неклассической формы ВДКН); инсулин (для расчета индексов ИР); пролактин (незначительно повышен, используется для дифференциальной диагностики гиперпролактинемиче-

ского гипогонадизма); ТТГ (в норме; используется при дифференциальной диагностике нарушений менструального цикла при гипотиреозе).

Инструментальные исследования включают УЗИ органов малого таза (предпочтителен трансвагинальный доступ). Отмечается двустороннее увеличение яичников (объем яичников более 9–10 см³, у 25% объема яичников – гиперплазированная строма, более 8–12 атретичных фолликулов при диаметре от 2 до 10 мм по периферии под утолщенной капсулой) (рис. 7.3). При регулярных менструальных циклах обследование женщин проводится в раннюю фолликулярную фазу (3–5-й день цикла), при аменорее – в случайный день или на 3–5-й день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения. При наличии доминантного фолликула (более 10 мм) или желтого тела УЗИ необходимо повторить во время следующего менструального цикла.

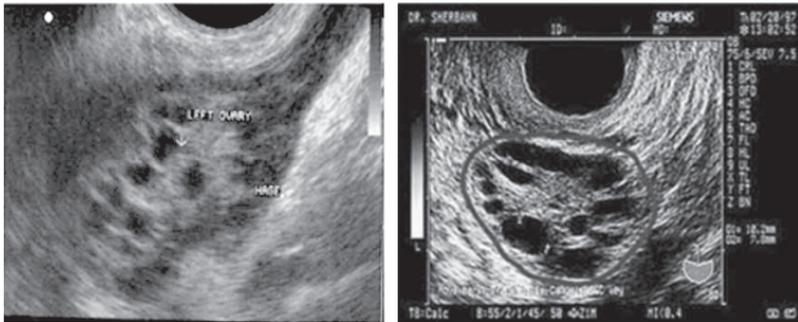


Рис. 7.3. Ультразвуковая картина синдрома поликистозных яичников

Таким образом, критериями для постановки диагноза СПКЯ являются: гиперандрогения (клинические и (или) лабораторные признаки) – при исключении неклассической формы аденогенитального синдрома, гиперкортицизма, андрогенпродуцирующей опухоли; олиго- и (или) ановуляция (менее 6 овуляций в год или цикл более 45 дней); поликистоз яичников, подтвержденный с помощью УЗИ (необходимо наличие по крайней мере одного критерия).

Поскольку СПКЯ является диагнозом исключения, целесообразно дифференцировать его с патологией, проявляющейся гиперандрогенией любой этиологии (табл. 7.11).

Таблица 7.11. Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников

Заболевания (состояния)	Особенности проявления
1	2
Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника	Гиперандрогения, олиго- или аменорея, выраженный гирсутизм, андрогенная алоpecia, гипертрофия клитора, увеличение в несколько раз уровня тестостерона, при опухоли надпочечников – увеличение уровня ДГЭА-С
Синдром гиперкортицизма	Гиперандрогения, олиго- или аменорея, АГ, стрии, диспластический тип ожирения («буйволовый вид»), увеличение уровня кортизола, отрицательная малая дексаметозоновая проба
Неклассическая форма ВДКН	Гиперандрогения, возможны олиго- или аменорея, в семье по женской линии – бесплодие и (или) гирсутизм, увеличение уровня 17-ОПГ при стимуляционном тесте
Преждевременная недостаточность яичников	Отсутствие гиперандрогении, наличие олиго- или аменореи, других аутоиммунных заболеваний, высокий уровень ФСГ
Дефицит массы тела	Отсутствие гиперандрогении, часто олиго- или аменорея, ИМТ < 18,5 кг/м ² , увеличен уровень св.Тест, снижен уровень СССГ
Идиопатический гирсутизм	Отсутствие гиперандрогении, олиго- или аменореи, семейный анамнез гирсутизма, отсутствие лабораторных проявлений
Врожденный гипертрихоз	Отсутствие гиперандрогении, олиго- или аменореи, общий избыточный рост волос, возможен семейный анамнез гипертрихоза
Заболевания печени с нарушением синтетической функции	Отсутствие или слабая выраженность гиперандрогении, возможна олиго- или аменорея, заболевания печени, нарушена белково-синтетическая функция, увеличен уровень св.Тест, снижен уровень СССГ
Дефицит 5 α -редуктазы	Отсутствие гиперандрогении, олиго- или аменореи, в пубертатном периоде – быстрая дефеминизация, развитие мужских вторичных половых признаков, опускание тестикул в мошонку, кариотип 46XY, проба с хорионическим гонадотропином показывает нормальное содержание тестостерона при резком снижении дигидротестостерона (ДГТ)

1	2
Ятрогенные состояния (прием андрогенов, анаболических стероидов, диозоксида, даназола, циклоспоринов, ряда гестагенов)	Часто гиперандрогения, возможна олиго- или аменорея, клинические и гормональные проявления зависят от применяемого препарата

Лечение. Лечебная тактика сводится к нормализации менструального цикла, восстановлению фертильности, минимизации метаболических нарушений, коррекции массы тела и устранению косметических дефектов (андрогензависимой дерматопатии). Оптимальная терапия СПКЯ в настоящее время отсутствует, лечение подбирается индивидуально для каждой пациентки. Однако всем женщинам рекомендована коррекция образа жизни (отказ от курения, злоупотребления алкоголем), при избыточной массе тела или ожирении – субкалорийное питание и расширение физической активности с целью снижения массы тела и ИР. В результате коррекции массы тела возможны нормализация менструального цикла и восстановление фертильности. В настоящее время в лечении СПКЯ выделяют несколько этапов.

1. Коррекция ожирения и ИР, включающая рекомендации по здоровому образу жизни (рациональное питание и физическая активность) и использованию инсулинсенсибилизаторов (предпочтительными являются метформин и пиоглитазон).

2. Стимуляция овуляции и обеспечение менструальной функции с восстановлением фертильности. При СПКЯ с целью индукции овуляции назначаются кломифен цитрат и ингибиторы ароматазы. Кломифен цитрат применяется в клинической практике с 1962 г. Это неселективный антиэстроген нестероидной структуры, который стимулирует рецепторы эстрогенов в гипофизе, увеличивает амплитуды пиков ЛГ и ФСГ, не изменяя их частоты (назначается с 5-го дня менструального цикла в дозе 50–150 мг/сут в течение 5 дней, чаще применяется доза 100 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла (общая доза за 1 цикл должна быть менее 750 мг)). При отсутствии овуляции лечение можно продолжать в течение 6 циклов. В случае неэффективности к лечению добавляют гонадотропины (рекомбинантный ФСГ) или агонисты гонадолиберина. При отсутствии эффекта от применения консервативных методов стимуляции овуляции возможно оперативное лечение ановуляторного бесплодия: лапароскопический ова-

риальный дринлинг, лапароскопическая электрокаутеризация яичников, демедуляция яичников.

3. Медикаментозная антиандрогенная терапия, включающая назначение комбинированных оральных контрацептивных лекарственных средств. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты за счет эстрогенов блокируют ЛГ и ФСГ и опосредованно продукцию тестостерона; снижают активность 5- α -редуктазы и превращение тестостерона в ДГТ; повышают продукцию СССГ в печени; блокируют рецепторы тестостерона в результате неспецифического эффекта больших доз (более 35–50 мг/сут); повышают активность 17- β -ароматазы, способствуя превращению тестостерона в эстрадиол; снижают количество и чувствительность периферических рецепторов андрогенов; повышают активность печеночных оксидаз (активация метаболизма тестостерона); могут повышать уровень пролактина за счет эстрогенной составляющей; оказывают прямой дозозависимый эффект на сальные железы. Монотерапия гестагенами при СПКЯ малоэффективна. Назначение оральных контрацептивов основано на обеспечении снижения проявлений гирсутизма и гиперандрогении и развитии «раунд»-эффекта, т.е. созревании нескольких доминантных фолликулов после отмены курса контрацептивов. С целью уменьшения проявлений гирсутизма назначается антагонист альдостерона – спиронолактон (100–200 мг/сут в течение не менее 6 месяцев) или нестероидный антиандроген флутамид (от 125 мг 2 раза в сутки до 250 мг 3 раза в сутки внутрь).

Тактика лечения определяется индивидуальными целями пациентки.

7.2.4. Гиперандрогения

Гиперандрогения – эндокринное нарушение, возникающее вследствие избыточной продукции андрогенов надпочечниками либо яичниками в женском организме или повышением локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам. Синдром гиперандрогении включает группу эндокринных заболеваний, которые объединяются по принципу сходной клинической симптоматики, развивающейся вследствие различных причин и патогенетических механизмов. Гиперандрогения является результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–надпочечники, сопровождается вирилизацией, включая гирсутизм, изменения

телосложения, тембра голоса, развитие клиторомегалии, атрофии молочных желез, и результируется в нарушение различных метаболических процессов и фертильности.

Этиология и патогенез. Поскольку секреция андрогенов у женщин происходит в яичниках (50% общего андростендиона, до 75% тестостерона и около 10% ДГЭА) и надпочечниках (100% ДГЭА-С, около 90% ДГЭА, 50% андростендиона и около 25% тестостерона), патология этих органов может приводить к развитию гиперандрогении. Кроме того, биологическое действие оказывают только циркулирующие в свободном и связанном с альбумином состоянии андрогены (биодоступные фракции). У здоровых женщин 80% тестостерона связано с СССГ, 19 – с альбумином, 1% циркулирует в свободном состоянии. Таким образом, концентрация СССГ модулирует биодоступность тестостерона. Повышению уровня СССГ в крови способствуют эстрогены, тиреоидные гормоны, беременность, эстрогенсодержащие препараты. Синтетические прогестины, ГКС, ГР, инсулин обладают противоположным эффектом. На синтез андрогенов влияют также ЛГ, КРГ, внутривариальные факторы роста (ИФР, эпидермальный фактор роста и др.), которые под действием инсулина и СТГ стимулируют продукцию андрогенов, что предопределяет гиперандрогенемия при ИР/гиперинсулинемии, ожирении, а также акромегалии, сопровождающейся повышением уровня ГР.

Гиперандрогения может быть обусловлена: увеличением синтеза андрогенов в яичниках и (или) надпочечниках – функционального или опухолевого генеза; нарушением баланса между различными фракциями андрогенов вследствие активизации или снижения связывания белками; ростом уровня свободных (несвязанных) андрогенов в крови; изменениями ферментативной активности на различных этапах их превращений в организме, в частности повышением активности 5 α -редуктазы – энзима, превращающего в коже тестостерон в более активный андроген – ДГТ; увеличением количества андрогеновых рецепторов или повышением их чувствительности к андрогенам на фоне нормальной концентрации, при котором развивается идиопатический гирсутизм.

Гирсутизм – один из важных признаков гиперандрогении. Он является следствием повышенного андрогенного влияния на волосяные фолликулы. Под воздействием андрогенов (андростендиол, ДГЭА, ДГЭА-С, тестостерон и ДГТ) тонкие, мягкие, мало пигментированные пушковые волосы в андро-

генчувствительных зонах могут обусловить рост грубых стержневых волос. Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых андрогенов ведет к трансформации низкоактивных в более активные: из ДГЭА и ДГЭА-С – в андростендион-тестостерон, а затем и в ДГТ при участии фермента 5 α -редуктазы. Увеличение андрогенных стероидов и активности 5 α -редуктазы приводит к увеличению уровня ДГТ в волосах фолликулах и гирсутизму.

С учетом этиологических факторов, вызывающих развитие гиперандрогении, используется следующая классификация:

- яичниковая форма гиперандрогении – СПКЯ, андроген-продуцирующие опухоли яичников;
- надпочечниковая форма гиперандрогении – ВДКН, вирилизующие опухоли надпочечников;
- идиопатический гирсутизм;
- гиперандрогения на фоне других состояний – гиперкортицизм, акромегалия, гиперпролактинемия, ИР (HAIR-AN-синдром).

Клиническая картина. Клинически гиперандрогения проявляется вирилизацией – гирсутизмом, изменениями телосложения, барифонией, нарушением менструального цикла, бесплодием, андрогенной алопецией, появлением акне и другими метаболическими нарушениями. Гирсутизм отмечается у 70–80% женщин с гиперандрогенией. С повышением уровня андрогенов, которые пролонгируют ростовую фазу волоса, множество пушковых волос в андрогензависимых зонах трансформируется в концевой (терминальный) волос, что ведет к развитию гирсутизма.

Для оценки степени выраженности гирсутизма и эффективности проводимой терапии гиперандрогении используется шкала Ferriman – Gallwey (табл. 7.12).

Таблица 7.12. Оценка степени гирсутизма

Расположение	Баллы	Проявления
1	2	3
Верхняя губа	1	Единичные волосы у внешней границы
	2	Маленькие усики у внешней границы
	3	Усики, распространяющиеся до середины от внешней границы
	4	Усики, достигающие до средней линии

1	2	3
Подбородок	1	Несколько рассеянных волос
	2	Рассеянные волосы с небольшими скоплениями
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	С наличием волос на средней линии
	3	Слияние этих областей с покрытием на 3/4
	4	Полное покрытие
Лопатки	1	Единичные рассеянные волосы
	2	Гораздо большее количество, но рассеянное
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	С небольшим латеральным распространением
	3–4	3/4 покрытия или полное покрытие соответственно
Верх живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Гораздо больше волос, но все еще по средней линии
	3–4	Половинное или полное покрытие соответственно
Низ живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Полоска волос по средней линии
	3	Лента волос по средней линии
	4	Перевернутый V-образный рост
Плечо	1	Редкие волосы, не распространенные более чем на 1/4 поверхности конечности
	2	Более чем 1, но покрытие неполное
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
Предплечье	1–4	Соответствует описанию плеча
Бедро	1–4	То же
Голень	1–4	»

Оценка выраженности гирсутизма проводится по балльной системе в 11 андрогензависимых областях с подсчетом «гирсутного числа». Степень 0 – отсутствие остистых волос на теле. Гирсутное число от 1 до 7 характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 – оволосение, пограничное между нормальным и избыточным, более 12 – гирсутизм.

Один из признаков гиперандрогении – акне. Появление или обострение акне связано с избыточной секрецией кожного сала (себум) и закупоркой волосяного фолликула отшелушивающимся эпителием на фоне гиперандрогении.

Андрогенная алопеция – надежный диагностический маркер гиперандрогении. Как и другие типы эндокринного облысения, она имеет диффузный характер. В отличие от облысения при других заболеваниях желез внутренней секреции (при первичном гипотиреозе, полигландулярной недостаточности, пангипопитуитаризме) андрогенной алопеции присуща определенная динамика. Как правило, она манифестирует выпадением волос в височных областях (бitemпоральная алопеция с формированием симптомов височных залысин), а затем распространяется на теменную область. Развитие алопеции у женщин при отсутствии гиперандрогении может быть обусловлено генетической предрасположенностью, потерей массы тела, анемией, тиреодной дисфункцией, недостаточным питанием, а также приемом лекарственных препаратов.

Синдром гиперандрогении характеризуется появлением у женщины под действием андрогенов признаков, характерных для мужчин, – вирилизации. Кроме перечисленных выше проявлений он сопровождается изменением телосложения (маскулинизация) с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер, гипертрофией клитора (клиторомегалия), огрубением голоса (барифонией), атрофией грудных желез, менструальными дисфункциями. Клинические проявления менструальной дисфункции включают олиго- или аменорею, меноррагию, метроррагию, предменструальный синдром, болевой синдром, нарушения фертильности. Степень нарушения менструальной функции варьирует от спорадических эпизодов олигоовуляции и ановуляции до аменореи. Выраженность маскулинизации не всегда отражает степень гиперандрогении, так как биологический эффект действия гормона зависит не только от концентрации связанной или свободной его формы, но и от активности 5 α -редуктазы, лимитирующей ско-

рость превращения тестостерона в его биологически активную форму – ДГТ, и от количества андрогенных рецепторов в клетках-мишенях.

Метаболические расстройства, наиболее часто ассоциированные с гиперандрогенией, включают симптомы ИР и гиперинсулинизма (увеличение ИМТ, окружности талии, индексов ИР, черный акантоз).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Цель диагностического поиска – определение источника и степени гиперпродукции андрогенов. Необходимо уточнить семейный анамнез: наличие у членов семьи признаков гиперандрогении (гирсутизма, акне, бесплодия, ожирения, раннего, до 35 лет, облысения у мужчин-родственников), возраст телархе, андренархе, менархе (гиперандрогения в пре- и пубертатном периоде проявляется ранним андренархе, часто опережающим телархе), характер менструального цикла (частота, продолжительность и признаки дисменореи), наличие беременности в анамнезе, прием любых медикаментов, эффект (если проводилась терапия) на акне и гирсутизм. Осмотр включает оценку перечисленных выше клинических проявлений с обязательным проведением гинекологического осмотра (строение наружных половых органов, размеры матки, пальпируемые образования, состояние слизистой оболочки), осмотра и пальпации молочных желез.

Лабораторная диагностика основана на проведении гормональных исследований (пробы крови берутся строго натощак, в ранние утренние часы – 8–10 ч утра). Первоначальные исследования включают определение следующих показателей до 7-го дня менструального цикла при его сохранности или в любой день при его отсутствии: общий и свободный тестостерон, ДГЭА, ДГЭА-С, пролактин, ЛГ, ФСГ, 17-ОПГ, СССГ). При интерпретации полученных результатов важно учитывать, что более 90% ДГЭА и 100% ДГЭА-С синтезируются только надпочечниками. На надпочечниковый источник андрогенов указывает и повышенный уровень 17-ОПГ (предшественника кортизола и андрогенов) в крови. Исследование 17-ОПГ используется для скрининговой диагностики адреналовой гиперандрогении вследствие дефицита 21-гидроксилазы (поздняя форма ВДКН). Диагноз неклассической или поздней формы ВДКН устанавливается без дальнейших исследований, если базальный уровень 17-ОНП выше 8 нг/мл в повторных тестах.

Высокие циркулирующие уровни ЛГ и отношение ЛГ/ФСГ > 2,5 отмечается примерно у 70% женщин с СПКЯ, однако соотношение менее 2,5 не является критерием исключения данной патологии. При оценке уровня ЛГ с точки зрения репродуктивной функции повышенные уровни ассоциируются с низким ответом на стимуляцию овуляции и предрасположенностью к выкидышу. Для уточнения диагноза используются функциональные пробы, основанные на стимуляции (проба с АКТГ) или подавлении (проба с дексаметазоном) функции надпочечников либо яичников (стимуляционный тест с гонадотропин-релизинг-гормоном).

При проведении топической диагностики используются инструментальные обследования: УЗИ органов малого таза для оценки размеров и структуры яичников, КТ области надпочечников и МРТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика заключается в последовательном исключении тех или иных причин, которые могут сочетаться друг с другом (табл. 7.13), поэтому она должна осуществляться совместно с эндокринологом.

Таблица 7.13. Дифференциальная диагностика некоторых заболеваний, сопровождающихся гирсутизмом

Заболевание	Симптомы	Характерные изменения
1	2	3
СПКЯ	Гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, акне, ожирение и др.	Повышение уровня общего тестостерона, снижение уровня СССГ
ВДКН	Гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла, бесплодие, низкий рост, увеличение клитора при вирильной форме	Повышение базального и стимулированного уровней 17-ОПГ
Андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников	Быстро прогрессирующий гирсутизм, увеличение клитора, снижение тембра голоса, алопеция, нарушения менструального цикла	При опухоли яичника – повышение уровня общего тестостерона в несколько раз; при опухоли надпочечника – повышение уровня ДГЭА-С
Синдром гиперкортицизма	Характерное перераспределение жира, стрии багрового цвета на животе, повышение АД	Повышение уровня свободного кортизола в суточной моче, отсутствие подавления уровня кортизола при малой и большой дексаметазоновых пробах

1	2	3
Акромегалия	Увеличение черт лица, кистей рук и стоп, головные боли, нарушения менструального цикла и др.	Повышение уровня СТГ и ИФР-1 в крови
Гипотиреоз	Сухость кожных покровов, отечность, запоры, слабость	Повышение уровня ТТГ, снижение уровня св.Т ₄ в крови
Гиперпролактинемия	Нарушения менструального цикла, бесплодие, галакторея	Повышение уровня пролактина в крови

Лечение. Терапевтическое воздействие направлено на источник гиперандрогении и клинические проявления заболевания и зависит от основного заболевания. Комплексная терапия гиперандрогении включает модификацию образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки) и коррекцию метаболических нарушений (гиполипидемическая терапия, гипотензивная терапия, инсулинсенситизаторы – метформин, пиоглитазон).

Средства лекарственной терапии назначаются для супрессии надпочечниковых андрогенов (ГКС, обычно физиологические дозы преднизолона или дексаметазона), супрессии яичниковых андрогенов (оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), стимуляции рецепторов дофамина (при гиперпролактинемии). Для снижения проявлений гирсутизма может быть использован спиронолактон или финастерид. Хирургическое лечение показано при выявлении гиперандрогении опухолевого генеза.

7.2.5. Климактерий

Климактерий (климакс, климактерический период) – физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Начало его генетически детерминировано и, как правило, завершается менопаузой – прекращением овуляций, менструаций и способности к деторождению. Возраст начала менопаузы не изменился за последние 100 лет, хотя некоторые средовые и социальные факторы могут его ускорять, например курение (на

1,5 года). У женщин европейской популяции этот период приходится на возраст 45–55 лет с пиком менопаузы в возрасте около 50 лет. Процесс старения яичников со снижением уровня ингибина и появлением ановуляторных циклов начинается довольно рано, после 35 лет, и ускоряется после 40 лет.

Пременопауза – период от появления первых климактерических симптомов до последней самостоятельной менструации (период от 2 до 6 лет до менопаузы).

Менопауза – последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дату устанавливают ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструаций).

Перименопауза – период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы.

Постменопауза начинается с менопаузы и заканчивается в 65–69 лет. Принято разделять постменопаузу на раннюю (первые 2–6 лет) и позднюю (последующие годы жизни).

Климакс, наступивший до 40 лет, считается патологическим (преждевременная менопауза), причину его следует уточнять. Имеет место *хирургическая менопауза* – состояние прекращения менструаций после удаления яичников, яичников и матки или только матки.

До XX в. женщины, как правило, не доживали до менопаузы, умирая от разных причин в детородном возрасте. С развитием цивилизации продолжительность жизни женщин увеличилась. По данным экспертов ВОЗ, к 2025 г. численность женщин в возрасте 60 лет и более превысит 1 млрд. К 2015 г. доля женщин старше 45 лет во всех странах мира достигнет 46% от общего их количества.

Патофизиология менопаузы. Многие годы господствовала гипотеза, что начало климакса обусловлено первичными изменениями гипоталамических центров со снижением их чувствительности к эстрогенам и неадекватным повышением продукции гонадотропинов гипофизом (ФСГ и ЛГ). В настоящее время доминирует гипотеза о первичной недостаточности продукции ингибина стареющими яичниками. Этот процесс, вероятно, контролируется геном старения. Снижение уровня ингибина обуславливает постоянное повышение уровня ФСГ, а затем и ЛГ. Это приводит к появлению ановуляторных циклов и позже к полной атрезии фолликулов. Прекращение овуляций нарушает циклическую секрецию эстрадиола и прогестерона, происходит склероз яичников и необратимо нарушается фер-

тельность. С появлением ановуляторных циклов, количество которых прогрессивно увеличивается, постепенно удлиняется менструальный цикл. Одновременно с этим в течение каждого цикла уменьшается количество растущих фолликулов вплоть до полного истощения их запасов. Этот процесс занимает от 2 до 8 лет. В течение пременопаузы остаются нормальными уровни эстрадиола и ЛГ.

Эстрадиол обычно сохраняется на уровне нормальных величин до полного прекращения роста и развития фолликулов. Продолжительность фолликулиновой фазы является главной детерминантой длительности менструального цикла. Уровни ФСГ и ингибина находятся в обратно пропорциональных соотношениях. Несмотря на то что ингибин – более чувствительный маркер овариальной фолликулиновой функции, определить его в клинической практике не представляется возможным, поэтому судить об уровне ингибина позволяет уровень ФСГ. Насыщение эстрогенами в процессе заместительной гормональной терапии лишь незначительно снижает уровень ФСГ, поскольку он реагирует исключительно на ингибин. Поэтому показатели ФСГ не могут служить маркерами эстрогенной насыщенности при проведении заместительной гормональной терапии. На фоне повышения уровня ФСГ (в 10–20 раз выше нормы) показатели ЛГ могут сохраняться нормальными. Могут сохраняться нормальными и овуляторные циклы, и даже в пременопаузе женщины не застрахованы от случайной беременности, по крайней мере до тех пор, пока не будет зафиксировано повышение уровня не только ФСГ, но и ЛГ.

Многие годы клинические ситуации, связанные с изменениями выработки эстрогенов и прогестерона в период климактерия, рассматривались лишь с позиций утраты репродуктивной способности. За последние 40 лет представление об участии половых стероидов в физиологических процессах заметно расширилось. Рецепторы к эстрогенам найдены не только в тканях органов-мишеней (матка, яичник, молочная железа), но и в уретре, мочевом пузыре, мышцах тазового дна, клетках мозга, миокарде, стенках артерий, костной ткани, коже, слизистых рта, гортани, конъюнктивы (рис. 7.4). Следовательно, на фоне дефицита эстрогенов в менопаузе, а иногда в пременопаузе, могут развиваться различные клинические проявления этого дефицита в виде болезненных состояний. Довольно часто они имеют ярко выраженный характер, что по-



Рис. 7.4. Влияние дефицита эстрогенов на организм женщины

служило основанием для выделения их в отдельную нозологическую форму – климактерический синдром.

Климактерический синдром (КС) – комплекс патологических симптомов (вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных), обусловленных дефицитом эстрогенов и прогестерона, который часто сопровождает женщину во время климактерия. Частота КС колеблется от 40 до 60%. По своим проявлениям он может быть любой выраженности – от легкой до тяжелой. По характеру и времени появления выделяют три вида климактерических расстройств: ранние, отсроченные (через 1–2 года после наступления менопаузы) и поздние (более 2–5 лет менопаузы).

Клиническая картина. Клиника КС включает:

- нарушение менструального цикла – ановуляторные циклы, снижение фертильности, уменьшение менструальных кровопотерь, дисфункциональные маточные кровотечения, нерегулярный менструальный цикл;
- вазомоторные симптомы – приливы жара (чувство сильного жара в верхней половине тела, сопровождающееся покраснением кожи в области груди, лица и шеи; краснота кожи

не всегда заметна, хотя у некоторых женщин покраснение бывает очень интенсивным и продолжается от 30 с до 5 мин и более), потливость, ознобы, сердцебиение, головокружение, перепады давления, гиперемия кожи, парестезии;

- нейропсихические симптомы – аффективные сдвиги с характерной неустойчивостью эмоциональной сферы, выраженные колебания психической активности и работоспособности, влечений, сенестопатические нарушения (зуд, покалывание, неопределенные ощущения в разных частях тела), раздражительность, плаксивость, бессонница, ухудшение настроения, упорные головные боли;

- вестибулярные нарушения – головокружения, которые могут иметь характер меньероподобного синдрома, с тошнотой, шумом в ушах, потерей равновесия, падениями;

- диэнцефальные симптомы, имитирующие диэнцефальные, симпатoadреналовые кризы, начинаются чаще ночью или вечером с сердцебиения, повышения АД, изменения цвета кожи (бледность кожи лица и конечностей), резкой слабости, чувства замирания и остановки сердца, страха смерти;

- кардиоваскулярные нарушения (дисгормональная кардиопатия), проявляющиеся чаще всего болями в области сердца (боли интенсивные, длительные, ноющие или колющие, не провоцируются физическими нагрузками и не усиливаются при них; купируются седативными средствами, нитроглицерин неэффективен) или нарушениями ритма (имеют характер пароксизмов, не зависят от физической нагрузки);

- мочеполовые симптомы – зуд, диспареуния, вагинальная атрофия (сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареунию, рецидивирующие выделения из влагалища, контактные кровянистые выделения и опущение стенок влагалища), симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря (поллакиурия, никтурия, urgency и urgency недержание мочи), стрессовое и смешанное недержание мочи, цисталгия (частые, болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков поражения мочевого пузыря) и рецидивирующие циститы;

- изменения кожи и придатков – старение и сухость кожи, морщины, потеря эластичности, сухость и выпадение волос, ломкость ногтей;

- обменные нарушения – прогрессирование атеросклероза, ИБС, частые сосудистые катастрофы, инфаркты миокарда, инсульты, остеопороз (климактерический, старческий).

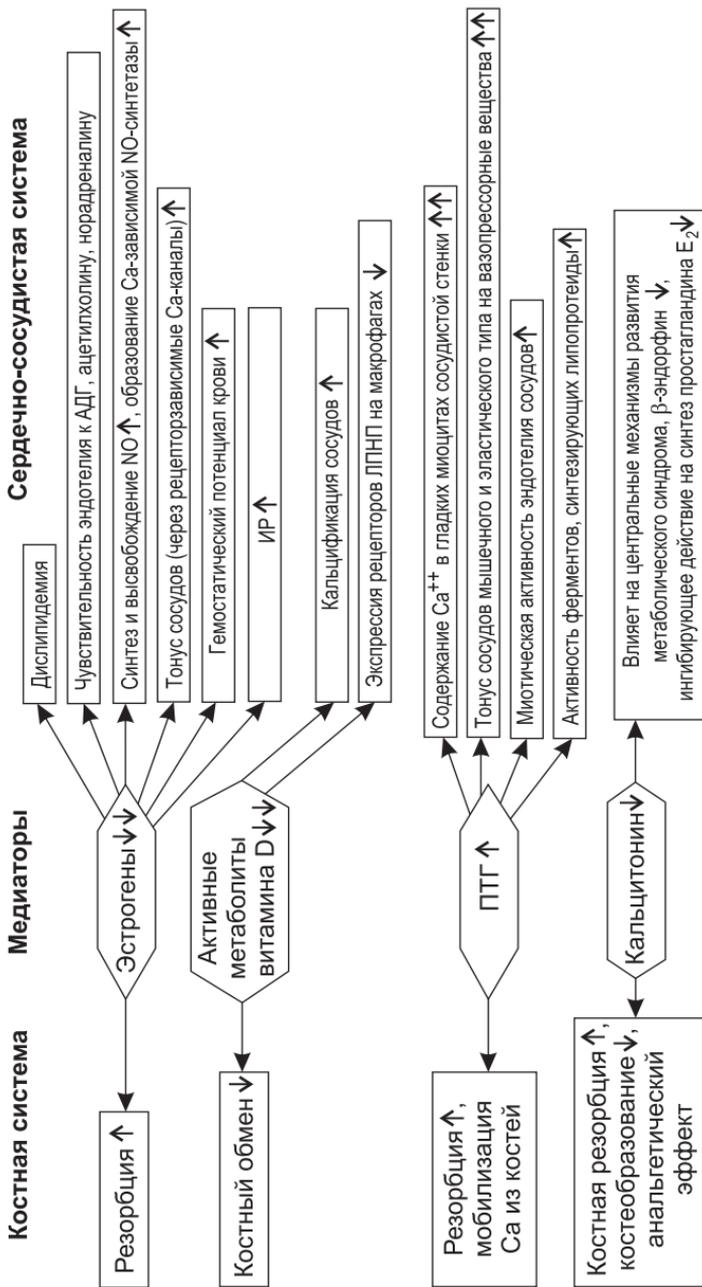


Рис. 7.5. Влияние дефицита эстрогенов на костный метаболизм и сердечно-сосудистую систему

Процесс резорбции в трабекулярной костной ткани начинается у женщин в возрасте около 40 лет, превышая образование костной ткани на 0,5% в год, и ускоряется в 10 раз с наступлением менопаузы, доходя до 1,0–1,5% потерь общей костной массы в год. За 20 лет в постменопаузе потери достигают 50% для трабекулярной костной ткани и 30% для кортикальной.

Взаимосвязь патологий костной и сердечно-сосудистой систем в постменопаузе представлена на рис. 7.5.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика КС осуществляется методом исключения (табл. 7.14).

Таблица 7.14. Диагностика климактерического синдрома

Жалобы	Оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Куппермана
Анамнез	Семейный анамнез по риску рака молочной железы и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии
Физикальное обследование	Антропометрические показатели, ИМТ, измерение АД, осмотр кожных покровов, осмотр и пальпация молочных желез
Лабораторные и инструментальные исследования	Низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (< 80 пмоль/л); высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ <1; индекс эстрадиол/эстрон <1; относительная гиперандрогения или дефицит андрогенов; низкий уровень СССГ, ингибина, особенно ингибина В. Биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды). Липидный спектр крови (дислипидемия в виде повышения уровня ОХ, ЛПНП, ТГ и снижения ЛПВП; увеличение индекса атерогенности). Коагулограмма (исключение тромбообразования при варикозной болезни вен или проведении заместительной гормональной терапии). Остеоденситометрия (снижение МПК)
Гинекологическое обследование	Цитологическое исследование мазков из шейки матки (атрофические изменения); маммография (инволютивные изменения); трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит его толщина на М-эхо 4–5 мм)

О степени тяжести КС судят либо по количеству «приливов» (до 10 в сутки – легкий КС, 20 – средний, более 20 – тяжелый) или по индексу Куппермана (табл. 7.15), где каждый симптом оценивается в баллах (до 20 баллов – легкий КС, до 35 – средний, более 35 – тяжелый).

Таблица 7.15. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести			
	отсутствуют	слабо выражены	умеренно выражены	тяжелые
Вазомоторные	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Бессонница	0	1	2	3
Нервозность	0	1	2	3
Меланхолия	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3
Слабость (утомляемость)	0	1	2	3
Артралгия и миалгия	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3
Учащенное сердцебиение	0	1	2	3
Формикация (ощущение ползания мурашек)	0	1	2	3

Основывается на точном знании клинических симптомов КС, их особенностей в сопоставлении с возрастом пациентки. Большое значение имеют лабораторные данные (уровень ФСГ, проба с обзиданом, динамика ЭКГ, пробный прием нейролептиков и седативных препаратов). В некоторых случаях диагностика КС довольно сложна, требует тщательного сбора анамнеза. Помогает установить диагноз наличие симптомов в сочетании с приливами, непродолжительность симптомов, частая смена всевозможных их сочетаний; в сомнительных случаях – высокий уровень ФСГ, в 10–20 раз превышающий норму, в сопоставлении с возрастом, а также купирование симптомов с помощью седативной терапии. Основные состояния, требующие проведения дифференциальной диагностики в климактерический период, представлены в табл. 7.16.

Таблица 7.16. Дифференциальная диагностика климактерического синдрома

Заболевание	Симптомы	Характерные изменения
СПКЯ	Гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, акне, ожирение и др.	Повышение уровня общего тестостерона, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды в сыворотке
ВДКН	Гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла, бесплодие, низкий рост, увеличение клитора при вирильной форме	Повышение базального и стимулированного уровней 17-ОПГ
СД	Приступы потливости, озноба, голода	Уровень глюкозы в пределах нормы
ИБС	Болевой синдром в области сердца или за грудиной; боли интенсивные, длительные, ноющие или колющие	Боли не провоцируются физическими нагрузками и не усиливаются при них; постельный режим только акцентирует внимание женщины на боли. Помогают седативные средства, нитроглицерин неэффективен. Проба с β-адреноблокаторами (индерал, обзидан): 60–80 мг обзидана принимают внутрь натощак. ЭКГ записывают до и через 1,5 ч после пробы. При климактерической кардиопатии наблюдается положительная динамика ЭКГ
АГ	Повышение АД	Состояние легко купируется гипотензивными препаратами (часто АД резко падает, вплоть до гипотонии); приступы тахикардии и повышения АД могут сниматься психотропными и седативными препаратами
Нарушения ритма сердца	Аритмия	Нарушения ритма чаще носят характер пароксизмов, не зависят от физической нагрузки, бывают в любое время; чаще это экстрасистолы

Лечение. В климактерический период процесс обмена веществ в организме женщины замедляется, организм начинает перерабатывать пищу иначе, чем в молодом возрасте, калории расходуются не так эффективно, поэтому правильное питание и физические упражнения приобретают особо важное значение.

ние. В этот период женщине желательно придерживаться в питании следующих принципов:

- исключить из рациона насыщенные жиры, рафинированный сахар, кофеин и переработанные изделия (колбасы, консервы), красное мясо и алкоголь;
- есть больше продуктов с низким содержанием соли и холестерина и с высоким содержанием клетчатки и углеводов;
- увеличить потребление кальция до 1–2 г/сут (в перерасчете на чистый кальций) и продуктов, содержащих витамин D;
- есть чаще, но малыми порциями (лучше есть 6 раз в день понемногу, чем 3 раза помногу);
- не следовать никаким диетам для снижения массы тела, если их не рекомендовал врач. Организм очень плохо реагирует на резкие колебания массы тела, точно так же, как и на сильные гормональные изменения. Во время менопаузы лучше иметь лишних 2 кг как защиту от ломкости костей;
- пить больше воды;
- принимать витаминно-минеральные комплексы.

Растительная пища, которая содержит изофлавоны (растительные эстрогены), работает в организме как более слабая форма эстрогена и может облегчить симптомы менопаузы. Некоторые продукты помогут снизить уровни холестерина, интенсивность приливов жара и уменьшить ночную потливость. Изофлавоны содержатся в соевых продуктах (например, тофу, соевое молоко). Аналогичным действием обладают биологически активные добавки, содержащие фитоэстрогены (препараты на основе цимитифуги, люцерны и др.).

Благодаря физическим упражнениям усиливается кровоток в организме и снабжение кислородом тканей и органов. Происходит процесс снижения массы тела, повышения силы и тонуса мышц. Уменьшается эмоциональное напряжение, благодаря чему проходят бессонница, раздражительность, беспокойство. Упражнения не должны вызывать перенапряжения, сильной усталости или головокружения, должны обеспечивать прилив сил и энергии. Аэробные упражнения, которые хорошо влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, также эффективно повышают плотность костей и способствуют профилактике остеопороза.

Хороший эффект дает проведение психотерапевтических процедур, физиотерапии, которые не только дополняют лечение, но и закрепляют достигнутые результаты. Среди физио-

терапевтических процедур наиболее популярны бальнеотерапия, броммагnezиальный электрофорез на воротниковую зону по Щербаку, массаж, а также рефлексотерапия. В комплексе с физиотерапией пациентам назначают лечебную физкультуру. В лечении КС единственным патогенетическим методом терапии является заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами. Все остальные методы могут использоваться лишь как вспомогательные.

В последние годы отмечается тенденция к раннему назначению заместительной гормональной терапии (в перименопаузе) в следующих случаях:

- ранняя или преждевременная менопауза (38–45 лет);
- длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- первичная аменорея (кроме синдрома Рокитанского – Кюстнера);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы КС в перименопаузе;
- раздражительность, депрессия, снижение памяти, нарушения микроциркуляции, учащенное сердцебиение;
- урогенитальные расстройства;
- наличие факторов риска остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера.

Абсолютными противопоказаниями для проведения заместительной гормональной терапии являются беременность, кровотечения из половых путей неясного генеза, острый тромбоз глубоких вен, острое тромбоэмболическое заболевание, опухоли половых органов и молочных желез, менингиома. Для эстрогенов противопоказаниями являются рак молочной железы и рак эндометрия в анамнезе, тяжелая дисфункция печени, порфирия, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, а для прогестагенов – менингиома.

Относительные противопоказания – миома матки (возможно лечение при небольших и бессимптомных миомах под контролем клинического УЗИ); генитальный эндометриоз в анамнезе (возможно применение эстрогенов в сочетании с прогестагенами); венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе; семейная гипертриглицеридемия; заболевания печени, поджелудочной железы и желчнокаменная болезнь; эпилепсия; повышенный риск развития рака молочной железы или рак мо-

лочной железы в анамнезе; рак яичников или шейки матки в анамнезе; головные боли и мигрень.

Принципы проведения заместительной гормональной терапии включают определение показаний, противопоказаний, факторов риска с индивидуальной оценкой соотношения польза/риск, индивидуализацией выбора препарата, использованием минимальных эффективных доз и снижением дозы в постменопаузе. Основные риски терапии этого вида – отсутствие динамики повышения риска сердечно-сосудистой летальности, повышение риска рака молочной железы, тромбоза, эмболизма, инсульта, вагинальных кровотечений, волчанки, синдрома Guillain – Barré. Позитивные эффекты заместительной гормональной терапии включают уменьшение симптомов КС, снижение риска рака кишечника, остеопороза, депрессивных переживаний, болезни Альцгеймера, улучшение состояния суставов, зубов, кожи.

Перед началом заместительной гормональной терапии проводится специальное обследование для исключения противопоказаний. Во время терапии необходим ежегодный контроль с оценкой состояния эндометрия и молочных желез. В периоде менопаузы допускается использование только натуральных эстрогенов и их аналогов и обязательно сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке), что предотвращает развитие гиперплазии эндометрия. Для постоянной заместительной гормональной терапии применяют только натуральные эстрогены: эстрадиол, эстрон и эстриол. Из препаратов эстрадиола используется эстрадиол-валерат (E2V) в дозах 1–2 мг/сут или 17 β -эстрадиол в дозе 1 мг/сут. Эстрон используется в форме конъюгированных эстрогенов, где он является основным компонентом наряду с эквивином и 17-дигидроэквином (рекомендуемая доза 0,625 мг/сут). Эстриол для перорального применения выпускается в таблетках по 1–2 мг, а также в виде кремов и вагинальных шариков для местного использования.

Гестагены должны применяться в минимальных дозах, обеспечивающих секреторную трансформацию эндометрия. Они добавляются к эстрогенам в течение 10–12 дней для предотвращения эстроген-индуцированной гиперплазии эндометрия и возможного риска его перерождения. В качестве гестагенов наряду с прогестероном используются его производные: 20 α - и 20 β -дигидростерон, 17 α -гидроксипрогестерон, производные 19-нортестостерона (норэтистерон ацетат, левонорге-

стрел, гестоден). Орально применяемые гестагены в зависимости от дозы и структуры могут препятствовать положительному влиянию эстрадиола на клетки печени из-за частичного андрогенного эффекта. Натуральный прогестерон имеет наименьший гепатоцеллюлярный эффект, а производные 19-нортестостерона – наибольший.

Для проведения заместительной гормональной терапии используются таблеточные и трансдермальные формы введения эстрогенов и гестагенов. Трансдермальное введение в виде пластырей и гелей удобно в применении, минимизирует влияние гормонов на печеночные метаболизм и коагуляцию.

В пременопаузе может использоваться терапия только гестагенами или эстроген-гестагенными комбинациями в циклическом режиме, в менопаузе (до 55 лет) – эстроген-гестагенными комбинациями (в том же режиме). В поздней постменопаузе эстроген-гестагенные комбинации назначаются только в постоянном режиме.

Во время менопаузы назначаются так же препараты для профилактики и лечения остеопороза. Коррекция нервно-психических расстройств в климактерическом периоде может проводиться успокаивающими препаратами или антидепрессантами. Для более быстрой нормализации психического статуса заместительную гормональную терапию сочетают с назначением транквилизаторов, снотворных или психотропных препаратов (в зависимости от степени выраженности депрессии). В комплекс лечения помимо заместительной гормональной терапии необходимо включать препараты витамина D (400–800 ЕД ежедневно) и увеличивать суточное потребление кальция до 1200–1500 мг, особенно лицам старше 70 лет и тем, кто мало бывает на солнце. При выявлении остеопороза используются бисфосфонаты и ранелат стронция.

Гормональная терапия КС для устранения вегетативных проявлений должна продолжаться не менее года, в противном случае его симптомы могут вернуться. Для других целей – профилактики остеопороза, замедления процессов старения – длительность заместительной гормональной терапии должна составлять не менее 5–6 лет.

8. ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме. В настоящее время ожирение рассматривается как одно из социально значимых заболеваний, учитывая высокую распространенность и риск развития сопутствующей патологии. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют 30% населения земного шара, а в странах Западной Европы до 20% мужчин и 25% женщин. Ожирение вызывает инвалидизацию пациентов уже в трудоспособном возрасте, а также уменьшает продолжительность жизни за счет наличия ассоциированных заболеваний (СД2, сердечно-сосудистых и др.). Определено, что повышение ИМТ на единицу увеличивает затраты на медицинское обслуживание на 7% у женщин и на 16% у мужчин.

Этиология и патогенез. Выделяют следующие факторы, приводящие к развитию ожирения: метаболические (переедание); генетические (гены, детерминирующие развитие ожирения, семейный анамнез); демографические (возраст, пол, этническая принадлежность); социально-экономические (образование, профессия, семейное положение); психологические (наличие депрессии); поведенческие (привычки в питании, физическая активность, стрессы, злоупотребление алкоголем, прекращение курения); эндокринные заболевания (СД2 и другие причины гиперинсулинизма, гиперкортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия); гинекологический анамнез (беременность, гестационный диабет, лактация, менопауза).

Основной причиной ожирения является дисбаланс между поступлением энергетических веществ (избыточная калорийность пищи) и их расходом (гиподинамия), а избыток калорий откладывается в жировых депо. Немаловажную роль в развитии ожирения играет преобладание в рационе жиров и нарушение суточного ритма приема пищи.

В балансе массы тела различают два компонента: потребление и затраты. К развитию ожирения может привести нарушение любого из них. При отсутствии нарушения пищевого поведения аппетит регулируется определенными областями гипоталамуса – центром голода (вентролатеральное ядро гипоталамуса) и центром сытости (вентромедиальное ядро ги-

поталамуса). Кора головного мозга получает из центра голода сигналы, стимулирующие поток пищи и аппетит. Данный процесс модулируется центром сытости и посылает в центр голода ингибиторные импульсы. На функцию аппетит–насыщение оказывают влияние различные нейромедиаторы и гормоны, которые увеличивают (нейропептид Y, галанин, опиоиды, соматолиберин, грелин, β -эндорфин, ГР) и снижают (серотонин, норадреналин, КРГ, холецистокинин, лептин, меланоцитостимулирующий гормон и др.) потребление пищи.

В патогенезе ожирения определенную роль отводят жировой ткани, которая является источником синтеза целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, поэтому жировую ткань относят к эндокринным органам. Она вырабатывает биологически активные вещества (гормоны, цитокины), участвующие в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и др.), липиды (свободные жирные кислоты, белок, переносящий эфиры холестерина), факторы воспаления (ФНО- α , ИЛ-6), коагуляции (ингибитор активатора плазминогена-1), регуляции давления крови (ангиотензиноген, ангиотензин II), пищевом поведении (лептин), а также влияет на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Основные эффекты адипокинов (адипоцитокинов)

Эффект	Адипокины
1	2
Поглощение пищи, масса жира	Лептин
Резистентность к инсулину, воспаление	Адипонектин, резистин
Резистентность к инсулину	Висфатин, оментин, серпин, высвобождающийся из жировой висцеральной ткани (Vaspin)
Вазодилатация	Апелин
Метаболизм липидов	Белок, переносящий эфиры холестерина (СЕТР), липопротеиновая липаза, гормончувствительная липаза (HSL), белок, связывающий жирные кислоты в адипоцитах-4 (A-FABP-4 (aP2), перлипин, ренитол-связывающий белок, белок, стимулирующий ацилирование (ASP)

1	2
АД	Ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензиноген
Воспаление	ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивный белок, адипоцит-трипсин/комплемент фактор D (адипсин)
Аттрактант для макрофагов	Хемоаттрактантный белок макрофагов-1 (MCP-1)
Активация макрофагов	Межклеточная адгезионная молекула-1 (ICAM-1)
Фибринолиз	Ингибитор активатора плазминогена-1

Изменение уровня адипокинов в организме человека может иметь значение для прогрессирования формирования метаболических факторов риска: протромботического и провоспалительного состояния, а также ИР (рис. 8.1).

Установлено, что адипокины стимулируют дисфункцию сосудов либо опосредованно за счет метаболических факторов риска, либо путем прямого воздействия на стенки артерий.

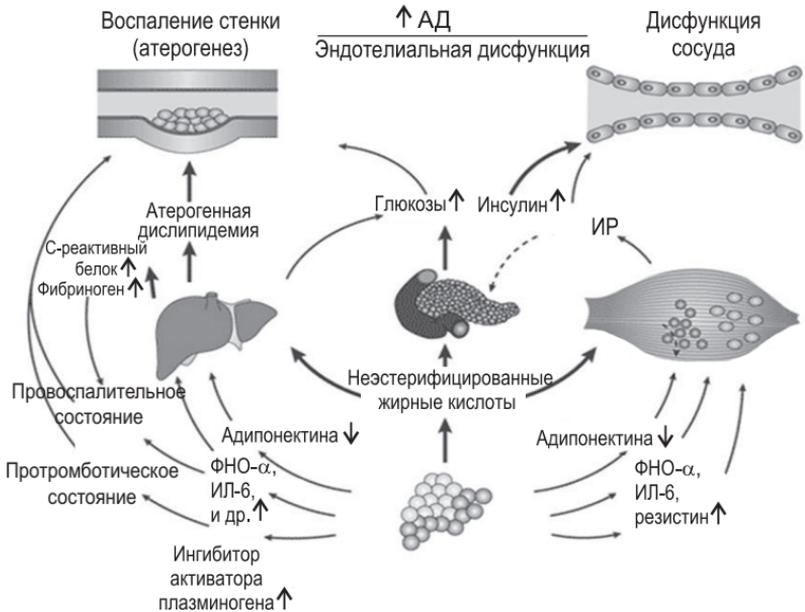


Рис. 8.1. Метаболические нарушения, связанные с ожирением (С.М. Грунди, 2007)

При увеличении массы жировой ткани содержание практически всех адипокинов в крови возрастает. Исключение составляет адипонектин, уровень которого в данной ситуации снижается. Лептин и адипонектин – наиболее изученные адипокины. Белая жировая ткань является основным местом синтеза лептина, рецепторы к которому имеются в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной и предстательной железах, селезенке, тимусе, яичниках, тонкой и толстой кишке. Лептин – важный фактор, участвующий в системе регуляции энергетического баланса (в основном за счет интеграции в систему обратной связи с гипоталамическим нейропептидом Y). Проникнув в гипоталамус, он через лимбическую долю и ствол мозга снижает потребность в пище, поэтому у лиц с ожирением имеются абсолютный (относительный) дефицит лептина, аномалии его продукции, или аномалии в структуре связывающего белка, или аномалии структуры данного гормона либо его рецептора, а также лептинорезистентность.

Образование адипонектина происходит исключительно в адипоцитах. Адипонектин имеет разнообразные биологические эффекты, оказывает антиатерогенное действие, увеличивает чувствительность клеток к инсулину, окисление жирных кислот, подавляет синтез глюкозы в печени, усиливает ее транспорт в мышцы. Уровень адипонектина снижается при ожирении, ИР, СД2 и стеатогепатозе.

Помимо генетических и эндокринных факторов в настоящее время большое внимание уделяют эндоканнабиноидной системе, принимающей активное участие в патогенезе морбидного ожирения. Выявлена тесная взаимосвязь рецепторов эндоканнабиноидной системы с биологически активными веществами висцеральной жировой ткани. Доказана регулирующая роль эндоканнабиноидной системы в формировании аппетита и типов пищевого поведения. При употреблении вкусной, высококалорийной и богатой жирами пищи в гипоталамусе происходит гиперактивация эндоканнабиноидной системы, что ведет к увеличению аппетита и усилению липогенеза, а насыщение и трата энергии соответственно уменьшаются. Жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности эндоканнабиноидной системы.

Регуляция аппетита контролируется многими гормональными факторами: инсулином, тиреоидными гормонами, адреналином и др. (рис. 8.2).

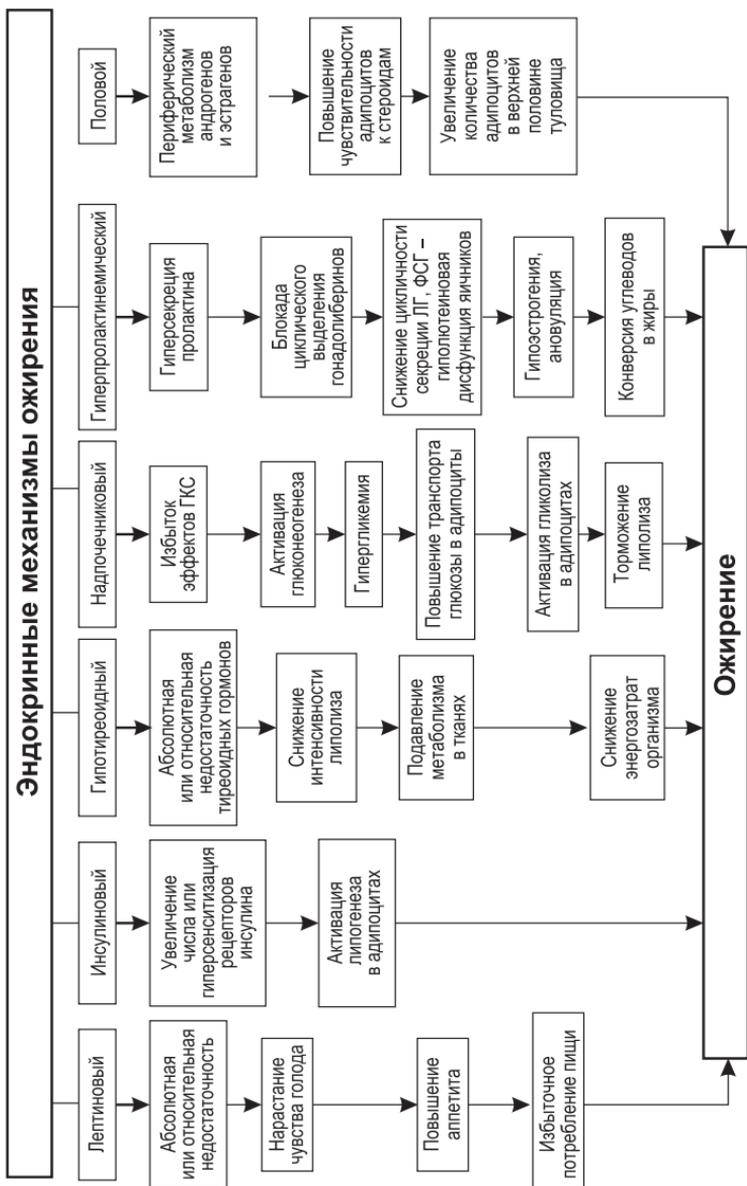


Рис. 8.2. Основные эндокринные механизмы развития ожирения

Таким образом, механизмы развития ожирения многообразны, у каждого человека они имеют свои особенности. При нарастании массы тела усугубляются патофизиологические особенности формирования и прогрессирования ожирения.

Единой классификации ожирения в настоящее время нет. В клинической практике чаще используют этиопатогенетическую классификацию (табл. 8.2).

Таблица 8.2. Этиопатогенетическая классификация ожирения

Тип ожирения	Подтип ожирения
1	2
<i>Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное)</i>	
Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип)	–
Андройдное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип)	С отдельными компонентами метаболического синдрома; с развернутой симптоматикой метаболического синдрома
С выраженными нарушениями пищевого поведения	С синдромом ночной еды; сезонными аффективными колебаниями с гиперфагической реакцией на стресс; с гиперфагической реакцией на стресс; с синдромом Пиквика (сонный апноэ); с вторичным СПКЯ; с синдромом апноэ во сне
<i>Симптоматическое (вторичное) ожирение</i>	
С установленным генетическим дефектом	В составе известных генетических симптомов с полиорганным поражением; генетические дефекты структур регуляции жирового обмена
Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского – Пехкранц – Фрелиха)	Опухоли головного мозга, других церебральных структур; диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания; гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
С выраженными нарушениями пищевого поведения и на фоне психических заболеваний	С синдромом ночной еды; сезонными аффективными колебаниями с гиперфагической реакцией на стресс; с гиперфагической реакцией на стресс; с синдромом Пиквика (сонный апноэ); с вторичным СПКЯ; с синдромом апноэ во сне

1	2
Эндокринное	Гипотиреоидное; гипогонадное; заболевания гипоталамо-гипофизарной системы; заболевания надпочечников
Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов)	Вызванное препаратами, повышающими аппетит или активизирующими липолиз (передозировка инсулина, фенотиазиды, ГКС, антидепрессанты, ципрогентадины и др.)

В 1997 г. ВОЗ было предложено использовать классификацию массы тела с учетом ИМТ, который отражает риск сопутствующих заболеваний (табл. 8.3).

Таблица 8.3. Классификация массы тела по ИМТ

Типы массы тела	ИМТ	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Средний для популяции
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40,0 и более	Чрезвычайно высокий

По характеру течения ожирение классифицируют на стабильное, прогрессирующее и резидуальное (остаточные явления после стойкого снижения массы тела).

Клиническая картина. Жалобы лиц с ожирением разнообразны и зависят от его выраженности, длительности и тяжести сопутствующих заболеваний. Чаще пациентов беспокоит слабость, головная боль, повышение АД, сердцебиение, одышка при физической нагрузке и в покое, повышенное потоотделение, отеки нижних конечностей, нарушение сна, боли в области правого подреберья, суставов, запоры, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин и другие обусловленные ассоциированными с ожирением заболеваниями. Морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м², т.е. масса тела превышена на 45–50% от нормальных ее значений) связано с многими опасными заболеваниями, которые влияют

как на здоровье человека, так и на качество жизни, уменьшая ее среднюю продолжительность.

Ожирение является патологией, ассоциированной с целым рядом заболеваний, включающих: сердечно-сосудистую патологию, в том числе АГ и дислипидемию; СД2; заболевания опорно-двигательного аппарата с поражением суставов (остеоартриты) и позвоночника; желчнокаменную болезнь; обструктивное апноэ; гастроэзофагеально рефлюксную болезнь; неалкогольную жировую болезнь печени; половые дисфункции; инсульты; варикозную болезнь; некоторые локализации рака (эндометрия, груди, кишечника).

Коморбидность ожирения определяет обращение за медицинской помощью с превалирующими жалобами, так как пациент не оценивает взаимосвязь патологий.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика ожирения строится на основании оценки массы тела (взвешивание на стандартизированных весах), таблиц идеальной и желательной массы тела (в зависимости от пола и возраста пациента), расчета ИМТ, измерения окружности талии, бедер (в самом широком месте на уровне большого вертела с помощью сантиметровой ленты) и их соотношения (окружность талии/окружность бедер), КТ или МРТ.

Рассчитывается ИМТ (индекс Кетле) по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}.$$

По ИМТ определяется степень ожирения и степень риска сердечно-сосудистых заболеваний. При ИМТ > 30 кг/м² наличие центрального ожирения предполагается и измерение окружности талии не требуется. Индекс массы тела не является достоверным для детей с не закончившимся периодом роста, спортсменов и людей с очень развитой мускулатурой, беременных женщин и лиц старше 65 лет. Для установления типа ожирения и его степени выраженности используется измерение окружности талии в положении стоя. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Показатель окружности талии отражает высокодостоверные взаимосвязи абдоминального ожирения со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (косвенный признак ИР), гиперинсулинемии и АГ (табл. 8.4).

Таблица 8.4. Окружность талии и риск развития метаболических осложнений у лиц европеоидной расы (ВОЗ, 1997)

Пол	Окружность талии и риск метаболических осложнений		
	отсутствует	повышенный	высокий
Мужчины	Менее 94 см	Более или равно 94 см	Более или равно 102 см
Женщины	Менее 80 см	Более или равно 80 см	Более 88 см

С целью оценки распределения жира на теле пациента определяется отношение окружность талии/окружность бедер. При нормальной массе тела человека данный коэффициент для мужчин – менее 0,95, для женщин – менее 0,85. Если он выше приведенных значений, то ожирение расценивается как абдоминальное. Изолированный показатель окружности бедер значимой информации не несет. В настоящее время используется определение содержания жира в организме. Для точного определения массы абдоминального жира рекомендуется взвешивание на биоимпедансных весах или биоимпедансометрия, дихроматическая рентгеновская абсорбциометрия, КТ или МРТ.

Для проведения дифференциальной диагностики ожирения определяется спектр обследования, основанный на клинических проявлениях заболевания (табл. 8.5).

Таблица 8.5. Дифференциальная диагностика экзогенно-конституционального ожирения

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
1	2
Синдром гиперкортицизма	Андронидный тип ожирения (живот, лицо, надключичные ямки, грудь), лунообразное лицо, матронизм, багровые стрии на животе, бедрах, атрофия мышц, гнойничковое поражение кожи, психические нарушения. Диагностическое значение имеют: стойкое повышение АД; малая (большая) проба с дексаметазоном; суточная экскреция свободного кортизола с мочой; КТ или МРТ надпочечников либо гипофиза
Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный) у мужчин	Евнухоидный тип телосложения, дряхлость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов, снижение потенции, бесплодие. Диагностическое значение имеют: определение уровней тестостерона, эст-

1	2
Синдром гиперандрогении	радиола, ФСГ, ЛГ, СССГ, пролактина; функциональные пробы с гонадолиберином и хорионическим гонадотропином; исследование эякулята, полового хроматина, кариотипа, генетический анализ; УЗИ грудных желез; МРТ гипофиза Андронидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация, нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. Диагностическое значение имеют: определение уровней ФСГ, ЛГ, СССГ, тестостерона, 17-ОПГ, ДЭАС, прогестерона, пролактина; функциональные пробы с гестагенами, кломифеном; исследование полового хроматина, кариотипа, генетический анализ; УЗИ органов малого таза; КТ надпочечников
Синдром гипотиреоза	Микседематозный отек, гипотермия, зябкость, сухость и желтушность кожи, брадикардия, сонливость, снижение памяти, запоры, анемия, нарушение половой функции. Диагностическое значение имеют: определение уровней ТТГ, св.Т ₄ ; УЗИ ЩЖ, МРТ гипофиза
Синдром гиперпролактинемии	У женщин – нарушение менструального цикла или аменорея, галакторея, бесплодие, снижение либидо. У мужчин – гинекомастия, галакторея, импотенция, бесплодие, снижение либидо. Диагностическое значение имеют: определение уровней пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона; КТ гипофиза; УЗИ органов малого таза у женщин, предстательной железы у мужчин

Лечение. Основные принципы лечения ожирения:

- пожизненность и систематичность;
- реальность и индивидуализация поставленных целей;
- тактика постепенного и поэтапного снижения массы тела (на 0,5–1,0 кг в неделю, т.е. на 5–15% от исходной массы); более интенсивное снижение массы тела может быть допустимо индивидуально, например при морбидных формах ожирения (ИМТ > 40) или оперативном лечении;
- стабилизация и далее постепенное снижение сразу на 5–10% в год (индивидуально для каждого пациента), достижение нормальной массы тела, предотвращение рецидивов;
- контроль за факторами риска и (или) сопутствующими заболеваниями;
- комплексность лечения.

Весь период лечения делится на этапы: снижение массы тела на протяжении 3–6 месяцев и стабилизация достигнутой массы тела в течение 6–12 месяцев. Главное условие для достижения эффекта – жесткая мотивация пациента и понимание долгосрочности борьбы с ожирением.

Основные рекомендации по сохранению оптимального уровня массы тела для пациентов, добившихся успешного ее снижения с помощью консервативных методов лечения, включают необходимость: регулярно следить за количеством употребляемой пищи, уровнем физической активности и массой тела; соблюдать низкокалорийную (1300–1400 ккал/день) и низкожировую (жиры должны составлять не более 25% ккал в день) диету; ежедневно завтракать; поддерживать высокий уровень регулярной физической активности (затрачивать до 2800 ккал в день, что сопоставимо с ходьбой на 6,5 км). Кроме того, успешное сохранение оптимальной массы тела часто поддерживается благоприятным эмоциональным фоном, что, в свою очередь, ведет к улучшению таких показателей, как уровень энергии, физическое состояние, настроение, ощущение уверенности в себе и здоровья.

Всем пациентам с ожирением рекомендуются консервативные методы лечения (изменение образа жизни; низкокалорийное, сбалансированное питание; увеличение физической активности; медикаментозная и психологическая терапия, а также использование внутрижелудочных баллонов при ИМТ < 35 кг/м²). Фармакотерапия ожирения показана при неэффективности немедикаментозных методов лечения (снижение массы тела менее чем на 5% в течение трех месяцев), а также у пациентов с ИМТ > 27 кг/м² с висцеральным распределением подкожно-жировой клетчатки при наличии факторов риска или заболеваний, связанных с ожирением. Для лечения ожирения используют лекарственное средство Орлистат, которое оказывает ингибирующее действие на желудочно-кишечные липазы (принимают участие в гидролизе триглицеридов) и не влияет на другие ферменты (амилазу, трипсин, химотрипсин, фосфолипазы). Орлистат уменьшает всасывание жиров в потребляемой пище, что способствует снижению массы тела.

Таким образом, настоящая эпидемия ожирения является большей частью результатом «современного» образа жизни, при котором негласно нивелируется значение физической активности и открыто поощряется употребление жирной, слад-

кой пищи в больших количествах. Поэтому основные профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение образа жизни, т.е. на внедрение безопасной физической активности и правильного низкокалорийного питания в повседневную жизнь. Доказано, что у пациентов с ожирением уменьшение массы тела всего на 10% способствуют снижению общей смертности на 20%, смертности, обусловленной СД, – на 30, смертности от онкологических заболеваний – на 40, от тощакковой гликемии – на 50%.

На стадии морбидного ожирения ни низкокалорийное питание, ни физические нагрузки, как правило, не приводят к существенному и продолжительному снижению массы тела. Существующие методы консервативного лечения эффективны не более чем у 5–10% пациентов, поэтому для эффективного снижения массы тела и предупреждения смертельного исхода заболевания требуются хирургические способы лечения.

Оперативное лечение (бариатрическая хирургия) показано при неэффективности консервативных методов терапии. Обычно оно применяется при ИМТ > 40,0 кг/м² (морбидное ожирение) с длительностью заболевания более 5 лет. Бариатрические операции можно разделить на три большие группы: мальабсорбтивные (еюноилеосунтирование), гастрорестриктивные (вертикальная бандажируемая гастропластика, бандажирование желудка, использование внутрижелудочных баллонов) и комбинированные (билиопанкреатическое шунтирование, шунтирование желудка). Оптимальными признаются методики, отвечающие двум требованиям: ограничивающие поступление пищи и обеспечивающие снижение всасывания в период пассажа по кишечнику. Пластические операции (дерматолипэктомии, абдоминопластика и др.) к бариатрической хирургии не относятся.

Оперативное вмешательство может проводиться у пациентов в возрасте 15–65 лет. Бариатрические операции показаны при ИМТ > 35 кг/м² при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, в первую очередь СД, неконтролируемой АД, сердечной недостаточности. Если ИМТ < 35 кг/м², то оперативное вмешательство не показано. Абсолютные противопоказания к оперативному лечению – обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность; алкоголизм, наркомания, тяжелые психические заболевания, онкологические заболевания, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов. Возраст пациентов

(менее 18 лет и старше 60 лет) рассматривается как относительное ограничение.

Доказано, что методы бариатрической хирургии обеспечивают снижение и поддержание массы тела, уменьшение риска развития СД2 и других ассоциированных с ожирением заболеваний.

Эффективность хирургического лечения определяется степенью снижения массы тела, воздействием на течение сопутствующих заболеваний и изменением качества жизни.

9. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ, СИНДРОМЫ ПОЛИЭНДОКРИННЫХ ДЕФИЦИТОВ

9.1. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – группа наследственных заболеваний, при которых выявляются опухоли или гиперплазии в двух и более эндокринных органах, имеющие эмбриологическую связь с нейроэктодермальным ростком.

Описано три основных типа МЭН (табл. 9.1).

Нередко встречаются симптомокомплексы, не укладывающиеся в принятую классификацию:

МЭН-1 (синдром Вермера) – доброкачественные опухоли передней доли гипофиза; гиперплазия (аденома) ПЩЖ, множественные доброкачественные и злокачественные опухоли островковых клеток поджелудочной железы, карциноидные опухоли. Выделяют наследственные и спорадические формы МЭН-1.

МЭН-2а (синдром Сиппла) – медуллярная карцинома ЩЖ, феохромоцитомы, гиперплазия (аденома) ПЩЖ.

МЭН-2b (синдром Горлина) – медуллярная карцинома ЩЖ, феохромоцитомы, множественный диффузный нейромактоз слизистых оболочек, марфаноидная структура тела.

МЭН-1 (синдром Вермера) – аутосомно-доминантно наследуемое сочетание опухолей ПЩЖ, островково-клеточных опухолей поджелудочной железы и аденомы гипофиза. Морфогенетической основой МЭН является мутация в зародышевой полипотентной клетке, из которой формируется нервный гребень, являющийся, в свою очередь, источником системы клеток диффузной нейроэндокринной системы. К ней наряду с другими относятся паратиреоциты, островки Лангерганса, клетки аденогипофиза. Развитие синдрома связано с мутацией гена, локализованного на хромосоме 11q13 и подавляющего рост опухоли.

Наиболее манифестным компонентом МЭН-1 является ПГПТ (97%), далее следуют островково-клеточные опухоли

Таблица 9.1. Характеристика синдромов МЭН

Основные характеристики	МЭН-1 (синдром Вермера)	МЭН-2а (синдром Сиппла)	МЭН-2b (синдром Горлина)
Частота ГПТ	90%	50%	Менее 5%
Другие распространенные компоненты синдрома	Опухоли аденогипофиза (50%), опухоли из островковых клеток (50%), гиперплазия или аденома надпочечников (40%), заболевания ЦЖ (20%)	Медулярный рак ЦЖ (в большинстве случаев), феохромоцитомы (70%)	Медулярный рак ЦЖ (в большинстве случаев), феохромоцитомы (30%), множественные невромы слизистых (95%), марфаногоподобная внешность, прогения, воронкообразная грудь, ганглионевромы ЖКТ, утолщение нервов роговицы, мегаколон
Редкие компоненты синдрома	Рак легких, липомы, шванномы, полипоз желудка, опухоли яичек	Опухоли из островковых клеток, первичный амилоидоз кожи, болезнь Гиришпрунга, утолщение нервов роговицы	Нарушения функции ЖКТ
Локализация мутации	Ген супрессии опухоли (11q13)	Протоонкоген c-ret (10q11)	Протоонкоген c-ret (10q11)

(80%) и опухоли аденогипофиза (54%). На момент постановки диагноза все три компонента МЭН-1 имеют место только в 1/3 случаев.

Как правило, ПГПТ отличается длительным латентным периодом с минимальной клинической симптоматикой. Поражения почек и костей наблюдаются не всегда. Диагностика в таких случаях основывается лишь на результатах биохимических исследований (гиперкальциемия на фоне низкого или нормального уровня фосфора, повышение уровня паратгормона) и на возможных осложнениях, вызванных длительной гиперкальциемией (почечнокаменная болезнь, нефрокальциноз, поражение костей). Заболевание проявляется чаще всего между 20 и 40 годами, иногда может возникнуть у ребенка до 10 лет. Еще одна особенность ПГП при синдроме МЭН-1 – высокая частота рецидивов после субтотальной паратиреоидэктомии.

Среди островково-клеточных опухолей чаще всего встречаются гастриномы (СЗЭ наблюдается в 15–30% случаев), 25–60% которых регистрируется только в рамках МЭН-1, и инсулиномы, значительно реже – випомы и глюкагономы.

Гастриномы проявляются СЗЭ. Расширенное обследование необходимо и пациентам с СЗЭ, поскольку у 50% из них имеется МЭН-1. Больные с этим синдромом страдают язвенной болезнью и другими нарушениями ЖКТ. Симптомом инсулиномы – гипогликемия; симптомы глюкагономы – гипергликемия и некролитическая мигрирующая эритема. Проявление випомы – панкреатическая холера (водянистый стул, гипокалиемия, ахлоргидрия, метаболический ацидоз).

Аденомы гипофиза (как правило, пролактиномы) обнаруживаются в 50% случаев и отличаются достаточно быстрым или умеренным ростом. Обычно эти опухоли не секретируют гормоны. Активно растущие злокачественные опухоли сдавливают и разрушают гипофиз и приводят к гипопитуитаризму. Реже встречаются аденомы, секретирующие пролактин, ГР или АКТГ. Такие аденомы вызывают соответственно галакторею и аменорею, акромегалию или гипофизарный синдром Кушинга. Небольшие гормонально-неактивные опухоли обычно выявляются лишь с помощью КТ и МРТ при подозрении на МЭН-1. Гиперплазия соматотропных клеток, или соматотропин-секретирующая аденома, может быть вызвана эктопической продукцией соматолиберина опухолями островковых клеток, надпочечников или злокачественными опухо-

лями, происходящими из других клеток диффузной нейроэндокринной системы.

У части больных (до 40%) имеется гиперплазия или аденома надпочечников. Гиперсекреция ГКС, как правило, не выявляется, поэтому гиперплазию и аденому обнаруживают случайно либо при детальном обследовании.

Заболевания ЩЖ имеются примерно у 20% больных. Обычно это аденомы или карциномы (кроме медулярного рака). Реже встречаются тиреотоксикоз, коллоидный зоб и АИТ. Редкие сопутствующие нарушения – рак легкого, липомы, полипоз желудка, опухоли яичек, шванномы.

МЭН-2 – аутосомно-доминантно наследуемое сочетание медулярного рака ЩЖ, феохромоцитомы и опухолей ПЩЖ. Выделяют:

- МЭН-2а (синдром Сиппла) – медулярная карцинома ЩЖ, феохромоцитома, ПТП;

- МЭН-2b (синдром Горлина) – компоненты МЭН-2а в сочетании с невриномами слизистых оболочек, патологией скелета (марфаноподобная внешность, искривления позвоночника и грудной клетки, «конская стопа», вывихи головок бедер, арахнодактилия), нейропатиями.

Генетической основой и генетическим маркером МЭН-2 является точечная мутация в RET-протоонкогене, локализованном в парацентромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы. Мутация обнаруживается более чем в 85% случаев МЭН-2а и семейной формы медулярной карциномы ЩЖ и в 95% случаев МЭН-2b.

МЭН-2а (синдром Сиппла) наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности и варьирующей экспрессивностью. Все варианты этого синдрома обусловлены мутациями протоонкогена *c-ret*. Классический синдром МЭН-2а может быть обусловлен мутациями в половых клетках и соматическими мутациями. Ранняя клиническая стадия медулярного рака ЩЖ обнаруживается почти у всех больных, опухоли обычно многоочаговые; их развитию предшествует гиперплазия С-клеток. Опухоли секретируют кальцитонин, реже – АКТГ, серотонин и простагландины. Медулярный рак ЩЖ в рамках МЭН-2 по сравнению со спорадическими формами отличается более ранняя манифестация (15–20 лет).

Феохромоцитомы выявляются более чем в 70% случаев. Наблюдаются чаще билатеральные, множественные, но может быть и единичной. Обычно они двусторонние многоочаговые, расположены в надпочечниках и симпатических ганглиях любой локализации и редко бывают злокачественными. Если у пациента с МЭН-2а планируется тиреоэктомия, то предварительно удаляют феохромоцитому, поскольку общая анестезия может вызвать катехоламиновый криз. Феохромоцитомы вызывают АГ. Как правило, они возникают в возрасте 20–40 лет.

Первичный ГПТ, обусловленный гиперплазией ПЩЖ, встречается в 50% случаев. В его основе лежит гиперплазия, аденоматоз, неоплазия главных клеток ПЩЖ. Вероятно, усиленная секреция кальцитонина не является причиной ГПТ, так как он бывает и у больных без медуллярного рака ЩЖ.

Возможно развитие редких форм:

- семейный изолированный медуллярный рак ЩЖ. Этот вариант МЭН-2а редко включает другие опухоли. Рак ЩЖ обусловлен множественными мутациями в половых клетках. Вариант характеризуется высокой пенетрантностью;

- МЭН-2а с первичным амилоидозом кожи. Наблюдаются красно-коричневые пятна и узелки высыпания между лопатками или на голенях, сопровождающиеся мучительным зудом;

- МЭН-2а с болезнью Гиршпрунга.

МЭН-2b (синдром Горлина) называют *синдромом нейрооматоза слизистых оболочек*. Этот синдром сходен с МЭН-2а и обусловлен близкими генетическими дефектами. Характеризуется симптомокомплексом, включающим медуллярную карциному ЩЖ, феохромоцитому, ГПТ и множественные невромы слизистых оболочек. Медуллярный рак ЩЖ имеется почти у всех больных.

Множественные невромы слизистых находят более чем у 95% пациентов. Невромы особенно заметны на губах, веках и языке и придают лицу характерный вид, что позволяет заподозрить синдром невром слизистых оболочек уже на ранних стадиях заболевания.

Первичный ГПТ встречается менее чем у 5% больных.

Возможны нарушения ЖКТ (понос, нарушения перистальтики, запоры). Они могут возникать в раннем детском возрасте и быть первыми признаками МЭН-2b.

Около половины опухолей диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ и поджелудочной железы функционально ак-

тивны. Секреция пептидных гормонов и аминов этими опухолями определяет клиническую картину. Известны такие специфические гиперсекреторные синдромы, как СЗЭ, гипогликемический и карциноидные синдромы.

Помимо перечисленных аномалий МЭН-2b отличается отностительной редкостью ППТ и большей злокачественностью медуллярного рака ЩЖ.

Этиология и патогенез. Функция нормальной нейроэндокринной клетки – выработка биологических аминов и регуляторных пептидов, экспрессию которых контролирует недавно идентифицированный супрессорный ген, локализованный в 11-й хромосоме в локусе 13q и кодирующий фосфолипид $С\beta_3$ ($PLC\beta_3$) – ключевой энзим, переносчик сигнала на нейроэндокринную клетку. Снижение экспрессии или исчезновение супрессорного гена $PLC\beta_3$ – важного фермента передачи сигналов на медиаторный G-протеин мембраны эндокринной клетки – приводит к гиперфункции, а затем к нарушению регуляции роста нейроэндокринных клеток. Таким образом, мутация гена $PLC\beta_3$ может быть первопричиной развития опухоли из нейроэндокринных клеток вследствие нарушения контроля над их эндокринной функцией и факторами роста.

Деление нейроэндокринной клетки, как и любой другой, находится под двойным контролем. Эпидермальный фактор роста, трансформирующие факторы роста α , β и другие, а также онкогены K-ras влияют на рост и стимулируют деление клетки. В то же время деление клетки контролируется супрессорными белками P53 и P16 через систему циклинзависимых киназ. Мутация генов K-ras, P53 и P16 приводит к нарушению контроля за делением клеток и агрессивному росту опухоли.

Опухоль может развиваться из любой клетки диффузной нейроэндокринной системы, в том числе из клеток APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) и гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. Нередко нейроэндокринные опухоли сохраняют способность секретировать полипептидные гормоны, свойственные клеткам, из которых они произошли, что во многом определяет клиническую картину.

Клиническая картина. Первичный ППТ является наиболее ранним и частым клиническим проявлением синдрома. Однако в рамках МЭН он составляет только 2–4% от всех случаев. Если спорадический ППТ чаще выявляется после 50 лет (в 3 раза чаще у женщин) и обусловлен аденомой или

гиперплазией одной ПЩЖ, то при МЭН-1 ПГПТ возникает намного раньше (в возрасте 20–25 лет) у обоих полов в равной степени с вовлечением всех четырех (а нередко и добавочных) ПЩЖ. К 50 годам почти все пациенты с МЭН-1 имеют опухоли ПЩЖ. Симптомы ПГПТ сходны с таковыми при спорадическом гиперпаратиреозе: нефролитиаз, снижение МПК до остеопении или остеопороза, усталость, миопатия, пептические язвы, инсипидарный синдром, нейрокогнитивные расстройства, включая депрессию и нарушения сна. В рамках синдрома МЭН-1 ПГПТ отличается более мягким течением с умеренным повышением ПТГ и относительно менее выраженным поражением скелета. Более половины случаев ПГПТ при МЭН-1 протекает бессимптомно, поэтому крайне важна его лабораторная диагностика. При ПГПТ с умеренно повышенным или нормальным уровнем ПТГ у пациентов в возрасте до 50 лет в 13 раз увеличивается вероятность наличия синдрома МЭН-1. На наследственную природу заболевания может указывать также множественная гиперплазия ПЩЖ у лиц моложе 40 лет, вне зависимости от наличияотягощенного семейного анамнеза.

Энтеропанкреатические опухоли выявляются примерно у 60% пациентов с МЭН-1, причем некоторые авторы указывают, что на аутопсии эти опухоли встречаются в 100% случаев. Опухоли поджелудочной железы при МЭН-1 развиваются на 10 лет раньше, чем спорадические, и почти всегда мультифокальны. Наиболее часто они представлены гастриномами. Около 1/4 всех гастрином приходится на синдром МЭН-1 (18–26%). При этом у 25% пациентов с МЭН-1 и СЗЭ отсутствует семейный анамнез язвенной болезни, с чем могут быть связаны сложности в своевременном определении наследственной природы заболевания у данных пациентов. Для МЭН-1 наиболее типичны множественные мелкие (до 1 см) гастриномы с локализацией в подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, часто сочетающиеся с диффузной гиперплазией гастринпродуцирующих клеток вокруг, реже – в поджелудочной железе с развитием микроаденоматоза в отличие от спорадических гастрином, представленных отдельными опухолями поджелудочной железы. Гастриномы при МЭН-1 нередко бывают злокачественными. Как минимум в 40% случаев на момент обследования уже имеются метастазы. Гастриномы поджелудочной железы характеризуются более агрессивным течением, чем при локализации в двенадцатиперстной кишке,

и чаще оказываются злокачественными, особенно при более поздней диагностике и наличии выраженных симптомов их гиперсекреции.

Инсулиномы редко встречаются как первое проявление синдрома МЭН-1, наблюдаются только у 10% пациентов со спорадическими и наследственными формами гипогликемий. До 90% инсулином имеет диаметр менее 2 см. В отличие от других опухолей поджелудочной железы при МЭН-1 инсулиномы часто бывают доброкачественными.

Активными опухолями являются также редко встречающиеся энтеропанкреатические опухоли, секретирующие глюкагон, соматостатин или ВИП. Крайне редко опухоли секретируют рилизинг-гормон ГР, АКТГ и др. Глюкагономы выявляются обычно в ходе целенаправленного обследования при подозрении на МЭН или нейроэндокринные опухоли, когда они небольших размеров и протекают асимптомно. Симптоматические глюкагономы имеют тенденцию к избыточному росту и малигнизации.

При МЭН-1 встречаются и гормонально-неактивные энтеропанкреатические опухоли. Кроме того, учитывая пенетрантность гормонально-неактивных опухолей поджелудочной железы у 34% пациентов в возрасте 50 лет, их можно отнести к наиболее частым энтеропанкреатическим опухолям при МЭН-1. Важно отметить, что средняя продолжительность жизни пациентов с МЭН-1 и гормонально-неактивными опухолями меньше, чем у пациентов без энтеропанкреатических опухолей. Несмотря на это, при небольших размерах (менее 20 мм) данные опухоли даже при длительном наблюдении не приводили к местному росту и метастазированию в лимфатические узлы или печень. Соматостатиномы при МЭН-1 крайне редки и выявляются на этапе метастазирования без локализации первичной опухоли.

Следующее по распространенности характерное проявление МЭН-1 – аденомы гипофиза. Они развиваются у 20–60% пациентов с МЭН-1. Возраст начала развития аденомы гипофиза приходится на 20–40 лет. В 10–20% случаев МЭН-1 манифестирует аденомой гипофиза. При семейной форме поражение гипофиза возникает чаще, чем при спорадическом МЭН-1 (59 и 34% соответственно). Аденома гипофиза может секретировать различные гормоны, наиболее часто – пролактин (60%).

В ряде исследований спорадических и наследственных форм аденом гипофиза довольно часто встречались соматотропиномы (у 13–23% пациентов с МЭН-1), которые характеризовались отсутствием признаков акромегалии и повышенным уровнем ИФР-1. Средний возраст постановки диагноза при спорадическом варианте акромегалии – около 40–45 лет, что не отличается от данных о развитии секретирующих ГР аденом при МЭН-1.

Реже встречаются гормонально-неактивные (10%) и АКТГ-секретирующие (5%) аденомы. Описаны три случая центрального гиперкортицизма у детей 11–13 лет, у которых были выявлены наследственные мутации в гене МЭН-1. Клинические проявления гиперкортицизма во всех этих случаях не отличались от спорадических.

Большинство аденом гипофиза при МЭН является макроаденомами, около 1/3 имеет инвазивный рост и становится причиной развития головной боли, зрительных нарушений, гипопитуитаризма, компрессии расположенных рядом структур чаще, чем при спорадических аденомах.

При МЭН-1 выявляют также карциноиды передней кишки (тимус, бронхи, желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка), которые редко секретируют серотонин, кальцитонин, гистамин, АКТГ, рилизинг-гормон ГР. Эти опухоли имеют различное гендерное распределение у пациентов с МЭН-1: карциноиды тимуса чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, а карциноиды легких – наоборот. Обычно они развиваются после 50 лет и выявляются случайно, так как часто имеют малосимптомное течение. Исключение представляет карциноид тимуса с тенденцией к агрессивному течению и высокой летальностью, особенно среди курящих мужчин. Это позднее проявление МЭН-1 бывает представлено опухолью больших размеров, однако иногда на ранних стадиях карциноид тимуса диагностируют случайно при рентгенографии грудной клетки или операциях на ПЩЖ. Карциноиды желудка встречаются при МЭН-1 в 15%. Описаны также случаи сочетания карциноида желудка и ПГПТ, однако эти варианты не являются атипичным или неполным проявлением МЭН-1.

У пациентов с МЭН-1 нередко встречаются аденомы или гиперплазия коры надпочечников и опухолевые поражения ЩЖ. Возможно, это связано в большей степени с повышенной частотой проведения визуальных исследований у пациен-

тов с МЭН, чем с присущим данному заболеванию повышенным риском.

Другие опухоли, такие как доброкачественные ангиофибромы, коллагеномы, подкожные или висцеральные липомы, маточные или пищеводные лейомиомы, менингиомы, спинномозговые эпендимомы, могут помочь в подтверждении синдрома МЭН-1 у пациентов с противоречивыми признаками в основном потому, что подобные опухоли чаще встречаются у пациентов с МЭН-1, чем в основной популяции.

Таким образом, МЭН-1 можно заподозрить у пациентов моложе 30 лет с ПГПТ с вовлечением нескольких ПЩЖ с семейным вариантом характерной для МЭН-1 опухоли, при рецидиве ПГПТ, с СЗЭ, мультифокальными опухолями поджелудочной железы, двумя и более МЭН-ассоциированными опухолями. Таким пациентам необходимо назначение дополнительных лабораторных анализов и топической диагностики опухолей, характерных для МЭН-1, а также генетическое подтверждение синдрома МЭН-1. Последующий анализ ДНК других членов семьи упрощен исследованием выборочного фрагмента ДНК, мутация в котором является специфической для этого семейства.

Диагноз. Предложено большое количество радиоиммунологических и иммуноферментных методов изучения пептидных гормонов и аминов в крови и моче.

Неспецифическим маркером нейроэндокринных опухолей является хромогранин А, уровень которого в сыворотке крови повышается при секретирующих гормоны и амины и при несекретирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и ЖКТ, поэтому определение данного гликопротеина может быть использовано для скрининговых исследований. Уровень хромогранина А более 10 нмоль/л (при норме менее 4,5 нмоль/л) указывает на наличие секретирующей или несекретирующей нейроэндокринной опухоли. Кроме того, определение уровня хромогранина А в сыворотке крови может быть использовано для прогнозирования продолжительности жизни пациента (содержание его более 75 нмоль/л наблюдается при метастазах опухоли и делает прогноз неблагоприятным).

Лабораторные исследования (биохимические, радиоиммунное и иммуноферментное определение гормонов) позволяют констатировать наличие нейроэндокринных опухолей, но не дают представления об их локализации, размерах, злокачественности и наличии метастазов. Эти задачи решают ин-

струментальные методы исследования. Однако с помощью УЗИ, КТ и МРТ можно обнаружить только 20–40% опухолей. Несколько повышают диагностические возможности ангиография и эндоскопическая ультрасонография. Так, эндоскопическое УЗИ позволяет выявить опухоль поджелудочной железы диаметром от 10 до 20 мм в 80% случаев.

Новые возможности в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей открылись благодаря синтетическим аналогам соматостатина, так как его рецепторы присутствуют в нейроэндокринных клетках большинства типов.

Благодаря тому что 90% нейроэндокринных опухолей органов пищеварения и их метастазов имеют соматостатиновые рецепторы, скintiграфия с помощью радиоактивного [¹¹¹In-DTA-D-Phe1] октреотида (октреоскан) является перспективным методом их диагностики.

Диагностика синдрома МЭН-1 затруднена не только из-за вариабельности сочетания разных клинических проявлений, но и в связи с постепенным вовлечением в процесс эндокринных органов и стертостью, атипичностью симптомов.

Достоверный диагноз МЭН-1 обеспечивает обнаружение не менее двух заболеваний, которые являются составляющими данного синдрома (гастриномы, инсулиномы, випомы, глюкагономы, пролактиномы), и активный семейный скрининг (табл. 9.2).

Таблица 9.2. Диагностические критерии нейроэндокринных опухолей

Опухоль	Диагностические критерии	
	Клинические проявления	Лабораторные данные
Инсулинома	Гипогликемический синдром	Глюкоза < 2,5 ммоль/л Инсулин > 72 МЕ/мл С-пептид > 6 нг/мл
Гастринома	Рецидивирующие дуоденальные язвы	Сывороточный гастрин > 200 пг/л, базальная секреция HCl > 15 ммоль/ч
Випома	Упорная холероподобная диарея	Сывороточный вазоактивный пептид > 250 пг/мл, гипокалиемия, ахлоргидрия, метаболический ацидоз

Диагностика и схема обследования включают проведение КТ или МРТ головы для выявления бессимптомных пораже-

ний гипофиза. Визуализация поджелудочной железы малоинформативна, поскольку не позволяет выявлять опухоли из островковых клеток на ранних стадиях развития. Поэтому показаны гормонально-метаболические исследования, в том числе измерение базального уровня инсулина, глюкагона, панкреатического полипептида, соматостатина и гастрина, а также оценка секреции этих гормонов после приема пищи.

Семейному скринингу при МЭН-1 подлежат с интервалом 1 раз в 2 года все родственники больного I и II степени родства от 15 до 65 лет. Минимальный скрининг включает исследование уровней кальциемии, гастрина, тощачковой гликемии, пролактина, ГР и ИФР-1.

Диагностика МЭН-2а, как и МЭН-1, подразумевает выявление отдельных компонентов синдрома, семейный скрининг, для которого могут быть использованы молекулярно-генетические методы. Семейный скрининг включает ежегодное исследование уровня кальцитонина в пентагастриновом тесте у родственников I и II степени родства в возрасте от 6 до 50 лет, а также уровень экскреции катехоламинов, ванилилминдальной кислоты и кальциемии. Выявление раково-эмбрионального антигена позволяет диагностировать медуллярный рак ЩЖ, если уровень кальцитонина не повышен. Наиболее чувствительный генетический скрининг подразумевает исследование с целью обнаружения характерной мутации Ret-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови.

Первостепенное значение для диагноза МЭН-2b имеют клинические проявления болезни: множественные невромы (более чем у 25%), утолщение нервов роговицы, марфаноподобная внешность, прогения, воронкообразная грудь, АГ, ганглионевромы ЖКТ, мегаколон.

Гормонально-метаболические исследования такие же, как при МЭН-2а. Прогноз при МЭН-2b хуже, чем при МЭН-2а, поскольку опухоли ЩЖ и феохромоцитомы при МЭН-2b характеризуются более быстрым ростом и большей склонностью к метастазированию.

Лечение. При любых синдромах МЭН наиболее эффективно хирургическое лечение.

При лечении опухолей нейроэндокринной системы из островковых клеток хирургическое вмешательство должно быть максимально экономным. Например, если у пациента с МЭН-1 опухоли из островковых клеток локализуются в хво-

сте, теле и головке поджелудочной железы, то лечение может включать резекцию хвоста и вылушивание опухолей тела и головки, но не панкреатэктомию.

Больным с МЭН-2а и МЭН-2б показана двусторонняя адrenaлэктомия, а затем тиреоэктомия с лимфаденэктомией. Однако сложности определения локализации опухоли, множественность неоплазм, в том числе имеющих различное происхождение, затрудняют такое лечение. Только если речь идет о возможной злокачественности одной или нескольких гастрином, имеются строгие показания к оперативному вмешательству, объем которого до операции трудно предсказать.

Возможности химиотерапии в лечении пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями весьма ограничены. Моно- и полихимиотерапию можно проводить только в случаях быстрого роста опухоли и низкой степени ее дифференцировки. Для химиотерапии рекомендуется применять по разработанным схемам следующие препараты: стрептозоцин, эпирубицин, доксорубицин, хлорозотоцин, 5-фторурацил. Используются различные комбинации указанных препаратов с хорошим эффектом. Положительный результат химиотерапии в течение 5 месяцев наблюдается не более чем у 17% пациентов. Продолжительность жизни отдельных больных на фоне повторных курсов химиотерапии может достигать 2–9 лет.

Большое значение имеет симптоматическое лечение, направленное на устранение наиболее тяжелых клинических проявлений заболевания, например использование высоких доз блокаторов H_2 -рецепторов (ранитидин, фамотидин) и блокаторов протонной помпы (омепразол, рабепразол, эзомепразол) в случае выявления дуоденальных язв при СЗЭ и ГПТ. Только при отсутствии эффекта от длительного лечения и при гастродуоденальных язвах, осложненных тяжелыми кровотечениями, решается вопрос о гастрэктомии.

Аналоги соматостатина могут быть использованы не только для диагностики, но и для лечения нейроэндокринных опухолей, особенно в случаях, которые характеризуются небольшим повышением уровня хромогранина А и соответствующих регуляторных гормонов и аминов, а также умеренными клиническими признаками гиперсекреторных синдромов. Рекомендуется назначать соматостатин в дозе 0,05–0,2 мг 2–3 раза в день внутримышечно.

9.2. Синдромы полиэндокринных дефицитов

Синдромы полиэндокринных дефицитов (аутоиммунные полигландулярные синдромы) характеризуются конкурентным нарушением функции нескольких эндокринных органов вследствие развития аутоагрессии.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы I и II типа

Этиология и патогенез. Причиной, инициирующей развитие эндокринных дефицитов, могут быть инфекции, инфаркты или опухоли, которые вызывают частичную либо полную деструкцию эндокринного органа. Пусковым механизмом полиэндокринных дефицитов является аутоиммунная реакция, приводящая к развитию аутоиммунного воспаления, лимфоцитарной инфильтрации, частичной либо полной деструкции эндокринной железы и развивающаяся на фоне наличия генетической детерминанты заболевания. При вовлечении в патологический аутоиммунный процесс одного эндокринного органа следует вовлечение других органов, приводящее к развитию множественных эндокринных дефицитов. Описаны две модели возникающих аутоиммунных нарушений (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Характеристика синдромов полиэндокринных дефицитов

Характеристика	Тип I	Тип II
1	2	3
Возраст манифестации	Детство (3–5 лет)	Взрослый возраст (пик к 30 годам)
Генетические особенности	Мутации гена AIRE на хромосоме 21q22,3	HLA-тип B8, DW3, DR3, DR4
Соотношение женщины/мужчины	1,4/1,0	1,8/1,0
Надпочечниковая недостаточность	67%	10%
Аутоиммунные тиреопатии (заболевания ЩЖ)	10–11%	69%
Пернициозная анемия	13–15%	<1%
СД1	2–4%	52%

1	2	3
Недостаточность гонад	45%	3,5%
ГипоПТ	82%	Неизвестно
Витилиго	4%	5–50%
Хронический кандидоз кожи и слизистых	73–78%	Неизвестно
Хронический активный гепатит	11–13%	Неизвестно
Алопеция	26–32%	Единичные случаи, неоднозначная оценка
Мальабсорбция	22–24%	Неизвестно
Целиакия и астенический бульбарный паралич	Неизвестно	Единичные случаи, неоднозначная оценка
Саркоидоз	Неизвестно	Неизвестно

Синдром полиэндокринного дефицита I типа может развиваться как наследственный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обычно развивается в детском возрасте (особенно часто – в период от 3 до 5 лет) или у взрослых в возрасте до 35 лет. Наиболее часто первично развивающейся патологией является гипоПТ. Далее в большинстве случаев появляются признаки хронической надпочечниковой недостаточности. Развитие недостаточности гонад вследствие аутоиммунного оофорита встречается после наступления пубертата у большинства женщин (более 60%). Существенно реже у мужчин отмечаются признаки аутоиммунного орхита. Может выявляться СД1, связанный с обнаружением диабет-ассоциированных антител (антитела к глютамат-декарбоксилазе, островковому антигену и пр.). Характерной неэндокринной патологией является хронический кандидоз кожи и слизистых, развитие которого может манифестировать независимо от наличия или отсутствия эндокринных нарушений. Возможно развитие мальабсорбции, ассоциированной с дефицитом холецистокинина. Могут встречаться эктодермальные заболевания (например, гипоплазия зубной эмали, склероз барабанной перепонки, тубулоинтерстициальная патология, кератоконъюнктивиты), аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени.

Синдром полиэндокринного дефицита II типа (синдром Шмидта) чаще развивается во взрослом возрасте, с пиком к 30 годам. У женщин эта патология встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, с вариабельной экспрессивностью.

Облигатным проявлением является вовлечение в патологический процесс коркового слоя надпочечников и (часто) аутоиммунной патологии ЩЖ (АИТ или иммунный тиреотоксикоз). Патология ЩЖ ассоциирована с выявлением АТ ТПО, АТ ТГ, реже к АТ рец.ТТГ. Часто обнаруживают антитела к клеткам органов-мишеней, особенно к гормонам стероидогенеза (P450_{ssc} (20, 22-десмолазы), P450_{c17} (17 α -гидроксилазы), p450_{c21} (21 α -гидроксилазы), что может сопровождаться дефицитом минералокортикоидной и глюкокортикоидной функций надпочечников. Деструкция эндокринных желез в большинстве случаев развивается в результате клеточно-опосредованных аутоиммунных реакций, снижения супрессорной функции Т-клеток или развития других типов Т-клеточно-опосредованных повреждений. Характерный признак – снижение системного Т-клеточно-опосредованного иммунитета, проявляющееся отрицательными результатами внутрикожных проб на стандартные антигены. У родственников I степени родства реактивность также снижена, примерно на 30% при нормальной эндокринной функции. Считается, что специфические HLA-типы, выявляющиеся при этом заболевании, могут иметь повышенную чувствительность к определенным вирусам и индуцировать аутоиммунную реакцию.

Клиническая картина. Клинические проявления синдрома полиэндокринных дефицитов у пациентов складываются из суммы клинической симптоматики, наблюдаемой при отдельных эндокринных заболеваниях. При данных синдромах не существует таких специфических клинических признаков, как при отдельно взятой эндокринной патологии. Поэтому у пациентов с установленным каким-либо одним аутоиммунным эндокринным заболеванием следует обязательно проводить скрининг (клиническое обследование и лабораторную диагностику) на наличие дополнительных эндокринных дефицитов. Родственники пациентов с данной патологией должны быть осведомлены о диагнозе, им настоятельно рекомендуется проходить скрининговое медицинское обследование по назначению врача.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливается клинически и подтверждается при выявлении лабораторного дефицита уровней гормонов, а также уровней аутоантител к вовлеченной в патологический процесс ткани эндокринных желез. Синдром полиэндокринных дефицитов может свидетельствовать о патологии гипоталамо-гипофизарной зоны. Почти во всех случаях увеличенные уровни тропных гормонов гипофиза в плазме свидетельствуют о периферической природе развивающегося дефекта; тем не менее иногда развивается гипоталамо-гипофизарная недостаточность как часть синдрома полиэндокринного дефицита II типа.

Дифференциальный диагноз проводится с отдельными нозологическими формами изолированных эндокринопатий, являющихся компонентами синдрома.

Лечение. Лечебная тактика осуществляется с учетом клинических проявлений заболевания и эндокринопатий, в частности в соответствии с принципами заместительной терапии. Лечение различной эндокринной патологии, развивающейся в определенных эндокринных органах, было рассмотрено в соответствующих главах данного пособия. При проведении комбинированной заместительной терапии рекомендуется соблюдать определенную последовательность: ГКС, минералокортикоиды и инсулинотерапия; тиреоидные гормоны; половые гормоны. Присутствие в клинической картине признаков полиорганной эндокринной патологии может осложнить лечение.

Хронический кандидоз кожи и слизистых обычно требует длительного лечения противогрибковыми препаратами. Назначение иммуносупрессивной терапии спорно с учетом оценки соотношения риск/польза). Если назначить пациенту иммуносупрессивные дозы циклоспорина на ранних стадиях развития эндокринных нарушений (в течение первых нескольких недель или месяцев), то можно добиться успеха в лечении.

IPЕХ-синдром (Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy Enteropathy-linked) характеризуется иммунными нарушениями, полиэндокринопатией, энтеропатией. Он представляет собой синдром, сцепленный с X-хромосомой, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу и характеризующийся выраженной аутоиммунной аутоагрессией.

Диагноз устанавливается комплексно, по данным клинической картины и генетического тестирования.

Без лечения, IPЕХ-синдром обычно заканчивается фатально на первом году жизни после постановки диагноза. Энтеро-

патия ведет к диарее. Иммуносупрессивная терапия и пересадка костного мозга позволяют продлить жизнь, но полностью синдром неизлечим.

POEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Polyendocrinopathy, Myeloma proteins, Skin lesions, *синдром Кроу – Фуказе*) – неаутоиммунный синдром полиэндокринного дефицита, характеризующийся полинейропатией, органомегалией, эндокринопатиями, моноклональной гаммапатией и изменениями кожи.

Причиной развития POEMS-синдрома являются, вероятно, циркулирующие иммуноглобулины, продуцируемые патологическими скоплениями плазматических клеток. У пациентов развивается гепатомегалия, лимфоаденопатия, гипогонадизм, СД2, первичный гипотиреоз, ГПТ, надпочечниковая недостаточность, наблюдается увеличение образования моноклональных IgA и IgG при миеломной болезни и патологии кожи (например, гиперпигментация кожи, утолщения и гирутизм, ангиомы, гипертрихоз). Возможно появление отеков, асцита, плеврального выпота, отека соска зрительного нерва и лихорадки. У пациентов выявляются повышенные уровни циркулирующих цитокинов (IL-1-β, IL-6), сосудистого эндотелиального фактора роста и ФНО-α.

Лечение заключается в проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с последующим назначением химиотерапии и лучевой терапии. Пятилетняя выживаемость при этой патологии составляет около 60%.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Оценка тиреотропной функции гипофиза и щитовидной железы

Тест с внутривенным введением синтетического тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ). Используется для оценки тиреотропной функции гипофиза. Синтетический ТРГ в дозе 200–500 мкг вводится внутривенно в течение 15–30 с. Уровень ТТГ в плазме определяется до введения ТРГ, через 20 и 60 мин после инъекции. В норме уровень ТТГ должен быть более 5 мЕД/л. Задержка подъема ТТГ характерна для гипоталамического уровня поражения. При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ через 30 мин не изменяется, а при первичном – возрастает на 50% и более.

Оценка кортикотропной функции гипофиза и функции коры надпочечников

Тесты, используемые для диагностики гипокортицизма

Тест с инсулиновой гипогликемией. Используется для диагностики гипокортицизма. Инсулин в дозе 0,1–0,15 МЕ/кг вводится внутривенно и вызывает снижение гликемии (менее 2,2 ммоль/л). Если одновременно определяемый уровень АКТГ превышает 150 пг/мл, а уровень кортизола – 550 нмоль/л, то какие-либо нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси можно исключить.

Тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ). Вводят КРГ внутривенно струйно в дозе 1 мкг/кг. Уровни АКТГ и кортизола в плазме измеряются за 15 мин до инъекции и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после нее. Побочные эффекты заключаются в возникновении временной гиперемии кожи лица, металлического привкуса во рту и кратковременной гипотензии. При болезни Иценко – Кушинга показатели обычно повышены (для кортизола – более 1,4 мкг%), отсутствие ответа свидетельствует об эктопическом или надпочечниковом генезе гиперкортицизма.

Тест с тетракозактидом (синактеном, 1–24 АКТГ – синтетическим аналогом кортикотропина пролонгированного действия). Проводится для оценки функции надпочечников (гипокортицизма). Тетракозактид вводится в дозе 250 мг внутривенно. Уровень кортизола оценивается через 30, 60 и 120 мин. При вторичном гипокортицизме

уровень кортизола в крови повышается через 60 мин на 50%, а при первичном гипокортицизме не изменяется.

Тест с тетракозактидом-депо. Тетракозактид-депо (продолженный синтетический аналог АКТГ) вводится внутримышечно в дозе 1 мг после забора крови для исследования базального уровня кортизола. Повторное исследование крови на содержание кортизола проводится через 24 ч. Признаком первичного гипокортицизма считается отсутствие повышения содержания кортизола в крови после стимуляции. При вторичном гипокортицизме концентрация кортизола заметно возрастает.

Тест с длительнодействующей стимуляцией надпочечников тетракозактидом-депо. Проводится в течение 5 дней с внутримышечным ежедневным введением препарата в дозе 1 мг. Свободный кортизол в суточной моче определяют как до введения препарата, так и в течение 1-го, 3-го и 5-го дней стимуляции коры надпочечников. У здоровых людей содержание свободного кортизола в суточной моче увеличивается в 3–5 раз по сравнению с исходным уровнем. При вторичной недостаточности, напротив, в 1-й день стимуляции может не произойти увеличения содержания свободного кортизола в суточной моче, а на 3-й и 5-й день он достигает нормальных значений.

Тесты, используемые для диагностики гиперкортицизма

Ночной тест подавления дексаметазоном. Это тест первичной диагностики при подозрении на гиперкортицизм. Пациент принимает 1 мг дексаметазона внутрь в 23.00, а на следующее утро (в 8.00) определяют содержание кортизола в сыворотке. Концентрация кортизола в сыворотке крови менее 1,8 мкг% указывает на нормальное подавление АКТГ и кортизола дексаметазоном и позволяет исключить диагноз синдрома Иценко – Кушинга. У пациентов с гиперкортицизмом концентрация кортизола при проведении данного теста превышает 1,8 мкг% (обычно 5–10 мкг%). При получении подобных результатов тест не считают достаточно специфичным, поскольку возможны ложноположительные результаты (ожирение, алкоголизм, стресс, ХБП со снижением СКФ менее 30 мл/мин, анорексия, булимия, прием фенобарбитала, содержащегося, например, в таких препаратах, как корвалол, валокордин, тамоксифен, рифампицин).

Тест с 2 мг дексаметазона. Используется для диагностики гиперкортицизма. Дексаметазон дают пациенту по 0,5 мг в течение 48 ч с 9.00 с 6-часовым интервалом. Уровень кортизола измеряют до начала пробы и через 6 ч после приема последней дозы. Отсутствие подавления продукции кортизола – критерий автономности секреции гормонов, позволяющий исключить центральный гиперкортицизм.

Малый тест с дексаметазоном (супрессивный тест Лиддла). Дексаметазон назначается по 4 мг/сут в течение двух дней

(0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) и подавляет нормальную секрецию АКТГ и кортизола, поэтому отсутствие подавления кортизолемии – критерий гиперкортицизма. Если уровень кортизола в моче не падает ниже 30 мкг/сут, содержание кортизола в плазме – ниже 50 мкг/л, то устанавливают диагноз гиперкортицизма.

Большой тест с дексаметазоном. Дексаметазон в дозе 8 мг/сут назначается в течение двух дней, после чего учитывается состояние функции надпочечников. Отсутствие подавления продукции кортизола – критерий автономности секреции гормонов, что позволяет исключить центральный гиперкортицизм, а подавление секреции кортизола расценивается как подтверждение центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Тест с метирапоном. Метипрапон принимается в дозе 30 мг/кг орально в 24.00. Оценка уровней кортизола, 11-дезоксикортикостерона и АКТГ проводится на следующее утро. В норме натощак уровни кортизола и 11-дезоксикортикостерона и АКТГ повышаются более чем на 50% от исходного, при вторичном гипокортицизме реакция отсутствует.

Тесты, используемые для диагностики гиперальдостеронизма

Проба с нагрузкой натрием хлоридом. Пациенту дается 6 г NaCl орально ежедневно в течение трех дней под контролем экскреции натрия и калия с оценкой суточной экскреции альдостерона с утра 3-го дня теста. Повышение экскреции альдостерона более 12–14 мг/сут – критерий первичного гиперальдостеронизма.

Проба с изотоническим раствором натрия хлорида. Пациенту в горизонтальном положении вводят 2 л 0,9%-го раствора натрия хлорида медленно (в течение не менее 4 ч) и после окончания пробы определяют уровень альдостерона, который не снижается при первичном гиперальдостеронизме.

Проба со спиронолактоном. В течение трех дней пациент получает спиронолактон по 400 мг/сут орально. Повышение уровня калия более чем на 1 ммоль/л подтверждает гиперальдостеронизм.

Проба с фуросемидом. Пациенту назначают 0,08 г фуросемида орально. Через 3 ч отмечается снижение активности ренина плазмы и повышение уровня альдостерона при гиперальдостеронизме.

Проба с 9 α -фторкортизолом. В течение трех дней пациент получает орально по 400 мкг/сут 9 α -фторкортизола (кортинафа). До и после пробы исследуют уровень альдостерона. При двусторонней гиперплазии клубочкового слоя коры надпочечников отмечается снижение уровня альдостерона, а при альдостероме – нет.

Проба с каптоприлом. Утром у пациента берут кровь для определения содержания альдостерона и рениновой активности в плазме. Затем он принимает внутрь 25 мг каптоприла и в течение 2 ч находится в сидячем положении, после чего у него повторно берут кровь.

У пациентов с эссенциальной гипертензией, как и у здоровых, отмечается снижение уровня альдостерона вследствие угнетения конверсии ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как у больных с первичным альдостеронизмом концентрация альдостерона и рениновая активность, как правило, выше 15 нг/100 мл, а отношение альдостерон/рениновая активность более 50.

Проба с дексаметазоном. Применяется для дифференциации глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма. Дексаметазон назначается по 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки и в течение недели приводит к снижению проявлений заболевания.

Ортостатическая проба. Позволяет дифференцировать первичный гиперальдостеронизм с односторонней альдостеромой и двусторонней гиперплазией надпочечников. После 3–4-часового пребывания пациента в вертикальном положении (стояние, ходьба) оценивают уровень альдостерона и активность ренина плазмы. При автономной альдостероме активность ренина плазмы не изменяется (он остается низким), а уровень альдостерона снижается или изменяется незначительно (в норме активность ренина плазмы и альдостерона повышается на 30% по сравнению с базальными значениями).

Оценка гонадотропной функции гипофиза

Тест с гонадолиберинем. Проводится для оценки гонадотропной функции. Гонадолиберин вводится в дозе 100 мкг с последующим определением содержания ЛГ через 30 мин и 4 ч. Уровни гормонов должны увеличиваться с пиком ЛГ примерно через 30 мин и пиком ФСГ на 40-й минуте после назначения гонадотропин-рилизинг-гормона, а при вторичном гипогонадизме реакция отсутствует. В случае гиперэдреногенной овариальной недостаточности наблюдается повышение уровня ЛГ. При гипоталамо-гипофизарной дисфункции может иметь место нормальный или сниженный ответ либо отсутствие какого-либо ответа, а средние значения увеличенных уровней ЛГ и ФСГ различаются, поэтому назначение экзогенной стимуляционной пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном не позволяет точно дифференцировать первичный гипоталамический синдром от первичной гипофизарной патологии.

Тест с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Проводится при гипогонадизме в двух вариантах:

1) пациенту внутримышечно вводят по 1500 ЕД ХГЧ в течение четырех дней. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяют перед первым введением и через 24 ч после последней инъекции;

2) пациенту однократно вводят 2500–5000 ЕД ХГЧ. Концентрацию тестостерона определяют до и через 72 ч после введения ХГЧ. При определении концентрации тестостерона необходимо учитывать, что для получения более точного результата следует брать три

пробы крови с интервалом 15–20 мин, а концентрацию гормона определять в смеси из трех сывороток крови.

При первичном гипогонадизме исходная концентрация тестостерона в сыворотке крови значительно снижена и не повышается при стимуляции. В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение ХГЧ концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% от исходного уровня).

Проба с кломифеном. Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение пяти дней. Концентрацию ЛГ и ФСГ определяют до первого приема кломифена и на следующий день после последнего приема. В норме кломифен стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит.

Оценка функции АДГ (вазопрессина)

Проба с ограничением жидкости. Проводится для уточнения дефицита АДГ. Пробу начинают утром с взвешивания пациента, забора венозной крови с целью определения концентрации электролитов, осмолярности плазмы и мочи. Выделяемая моча собирается ежедневно, определяется ее плотность или (предпочтительно) осмолярность. Проба продолжается до тех пор, пока не появляется ортостатическая гипотензия и постуральная тахикардия, пока не теряется более 5% начальной массы тела или же пока не увеличится плотность мочи ($> 0,001$) или осмолярность (> 30 мосм/л) в каждой собранной порции. Электролиты сыворотки крови и ее осмолярность исследуют сразу и после введения 5 ЕД водного раствора вазопрессина. Определяют плотность и осмолярность всей собранной за 60 мин мочи после инъекции вазопрессина и прекращают пробу. Нормальный ответ на пробу заключается в выделении мочи максимальной осмолярности после проведения дегидратации (часто > 1020 или 700 мосм/л), превышающей осмолярность плазмы крови. Осмолярность мочи не увеличивается более чем на дополнительные 5% после инъекции вазопрессина. При дефиците АДГ концентрация мочи не превышает осмолярность плазмы крови, но после инъекции вазопрессина осмолярность мочи выше 50%. При частичном дефиците АДГ возможно увеличение концентрации мочи выше осмолярности плазмы; при этом отмечается увеличение осмолярности мочи ($> 9\%$) после стимуляции вазопрессином. При нефрогенном НД обнаруживается неспособность концентрировать мочу выше уровня осмолярности плазмы крови и не наблюдается никакого дополнительного ответа на стимуляцию вазопрессином.

Проба с водной нагрузкой. Проводится для исключения синдрома неадекватной секреции вазопрессина. Пациент должен выпить за 15–30 мин воды 20 мг/кг. Моча собирается ежедневно. В норме в течение пяти часов в положении лежа выделяется до 80% выпитой

жидкости. При этом осмолярность мочи снижается до менее 100 мосм/л (удельная плотность менее 1005) хотя бы в одной порции. Снижение количества выделенной жидкости при отсутствии снижения осмолярности мочи подтверждает диагноз синдрома неадекватной секреции вазопрессина.

Оценка пролактотропной функции

Тест с ТРГ. Пациенту вводят 200–500 мкг ТРГ внутривенно. У здоровых уровень пролактина возрастает через 15–30 мин более чем на 100% от исходного, а при наличии аденомы прирост отсутствует или его степень существенно ниже.

Тест с метоклопрамидом. Пациенту вводят метоклопрамида 10 мг внутривенно. У здоровых уровень пролактина возрастает через 15–30 и 60 мин в 2 раза и более по сравнению с исходным, а при наличии аденомы прирост отсутствует или его степень существенно ниже (при назначении метоклопрамида в дозе 20 мг орально длительность теста увеличивается до 4 ч).

Тест с бромкриптином. Препарат принимается утром в дозе 5 мг с последующим определением пролактина в течение 2–4 ч. В норме уровень пролактина резко снижается, при функциональной гиперпролактинемии реакция ослаблена, а при аденоме – отсутствует. Уменьшение концентрации пролактина в 1,5–2 раза говорит о функциональной гиперпролактинемии. Отсутствие изменения уровня пролактина свидетельствует об органическом генезе гиперпролактинемии.

Определение суточного ритма секреции пролактина. Тест уточняет генез гиперпролактинемии. Пролактин определяют в 15.00–21.00–3.00–9.00. В норме в 3.00 уровень пролактина увеличивается на 50% и более и возвращается к исходным показателям в утренние часы. Отсутствие пика секреции гормона указывает на органическую природу гиперпролактинемии, а длительное повышение его уровня после пробуждения – на транзиторную (скрытую) гиперпролактинемию.

Оценка соматотропной функции гипофиза

Глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. В норме уровень ГР на фоне теста снижается, а при гиперсоматотропизме не изменяется или возрастает. Результаты зависят от соблюдения методики проведения теста. Иногда сложно отличить полученный результат от варианта нормальной супрессии ГР в ответ на введение глюкозы. Секреция у здоровых людей подавлена до менее чем 2 нг/мл (за норму часто принимается значение ниже 1 нг/мл) на 90-й минуте после на-

значения 75 г глюкозы orally. При наличии гиперсоматотропизма наблюдаются более высокие уровни ответа.

Проба с инсулином. Инсулин вводят внутривенно из расчета 0,075–0,1 ЕД/кг с последующим определением уровня гликемии и ГР в течение 2 ч каждые 30 мин. Можно дополнительно взять пробы крови через 15 и 45 мин. При адекватной гипогликемии (содержание глюкозы в крови через 30 мин ниже 2,2 ммоль/л, или 40 мг/100 мл), сопровождающейся слабой потливостью, у здоровых детей наблюдается подъем уровня ГР выше 35–40 нг/мл, в то время как у больных с недостаточностью секреции ГР концентрация ГР не поднимается выше 5 нг/мл. Пик выброса ГР отмечается на 60-й минуте. Следует иметь в виду, что многие больные, страдающие недостаточностью секреции ГР, имеют повышенную чувствительность к инсулину и при введении указанных доз инсулина у них может развиваться глубокая гипогликемия, для купирования которой необходимо вводить внутривенно глюкозу и гидрокортизон.

Проба с клонидином. Клонидин относится к α -адренергическим агонистам и является одним из самых сильных стимуляторов ГР. Препарат назначают внутрь из расчета 0,15 мг/м². Пробы крови берут через каждые 30 мин в течение 2,5 ч. Пик выброса ГР наблюдается на 90–120-й минуте после приема препарата. Клонидин можно назначать внутривенно из расчета 0,2 мкг/кг. Инфузия проводится медленно, в течение 10 мин. При этом максимальное высвобождение ГР наблюдается на 30-й минуте. К побочным эффектам при проведении пробы относятся сонливость и артериальная гипотензия.

Проба с L-аргинином. L-аргинин монохлорид является одной из аминокислот, обладающих наиболее сильным стимулирующим влиянием на секрецию ГР. Для проведения пробы используется 10%-й раствор L-аргинина монохлорида, который вводят внутривенно в виде инфузии в течение 30 мин. Взрослому вводится доза из расчета 30 г сухого порошка, а ребенку или больному, страдающему недостаточностью секреции ГР, доза L-аргинина монохлорида определяется из расчета 0,5 г/кг. Пробы крови берут каждые 30 мин в течение 2,5 ч. Пик секреции ГР наблюдается на 60-й минуте. В период инфузии аргинина может иметь место умеренная гипогликемия и покраснение лица.

Проба с L-дофа. Дофаминергический агонист назначают внутрь из расчета 10 мг/кг (125 мг при массе тела 15 кг; 250 мг – при массе тела 17–29 кг и взрослым – 500 мг). Пробы крови берут через каждые 30 мин в течение 2,5 ч. Пик секреции ГР наблюдается на 60–120-й минуте. Побочные действия – тошнота, рвота, головная боль. Повышение ответа ГР на прием L-дофа происходит при предварительном приеме обзидана (индерала) из расчета 0,75 мг/кг, но не более 40 мг.

Проба с глюкагоном. Глюкагон в дозе 100 мкг/м² (максимально – 1 мг, для детей – 0,5, для лиц с массой тела свыше 90 кг – 1,5 мг) вводится подкожно или внутримышечно. Пробы крови берут каждые

30 мин в течение 4 ч. Пик секреции ГР наблюдается на 120–180-й минуте.

Проба с соматолиберином. Соматолиберин в дозе 100 мкг (для детей – из расчета 1,0–1,5 мкг/кг) вводят внутривенно и берут пробы крови через каждые 30 мин в течение 2 ч. Пик секреции ГР наблюдается на 30–60-й минуте.

Проба с галанином. Галанин в дозе 15 мкг/кг в виде внутривенной инфузии вводят в течение 60 мин. Уровень ГР определяется до введения и после каждые 30 мин в течение 2 ч. Галанин увеличивал высвобождение ГР у 8 здоровых добровольцев до (317 ± 74) мкг/л·ч по сравнению с инфузией физраствора – (93 ± 21) мкг/л·ч (Е. Ghigo и соавт., 1991). Секреция пролактина и инсулина при этом не изменялась. Кроме того, галанин потенцировал влияние аргинина на высвобождение СТГ и пролактина, что свидетельствует о различных механизмах его действия на уровне гипоталамуса.

Оценка функции нескольких гормонов гипофиза

Тест толерантности к инсулину. Применяется для оценки резерва АКТГ, ГР и пролактина. Инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1 Ед/кг в течение 15–30 с. Затем исследуется венозная кровь для определения уровня ГР, кортизола, пролактина и базального уровня глюкозы (до введения инсулина) и через 20, 30, 45, 60 и 90 мин после инъекции. Если уровень глюкозы в венозной крови падает ниже 40 мг/дл (менее 2,22 ммоль/л) или же развиваются симптомы гипогликемии, то содержание кортизола должно увеличиваться (> 7 мкг/дл или > 20 мкг/дл). Тест рискованно проводить пациентам с доказанным пангипопитуитаризмом, сахарным диабетом и лицам пожилого возраста. Он противопоказан при наличии выраженных проявлений ИБС или эпилепсии. При проведении теста возможно появление транзиторной одышки, тахикардии и чувства беспокойства. При развитии манифестной гипогликемии с нарушением сознания пробу следует немедленно прекратить и быстро ввести пациенту внутривенно 50 мл 50%-го раствора глюкозы. Тест считается информативным при достижении симптоматики гипогликемии и уровня гликемии менее 2,2 ммоль/л. Введение глюкозы (40%-я – 20 мл внутривенно) приводит в норму к повышению базальных уровней АКТГ и кортизола, а при гипокортицизме – реакция АКТГ и кортизола отсутствует.

Оценка функции поджелудочной железы

Проба с голоданием. Проводится для выявления гиперинсулинизма (в условиях стационара из-за опасности развития гипогликемической комы). После последнего приема пищи в течение 72 ч на фоне

полного голодания каждые 3 ч исследуют уровень гликемии. Обычно приступ возникает через 12–16 ч. При уровне глюкозы крови менее 2,5 ммоль/л и наличии симптомов гипогликемии голодание прекращают, проба считается положительной.

Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Проводится на фоне обычного двигательного и пищевого режима. Обследуемый в течение трех дней до проведения теста не должен менять пищевой режим (количество углеводов в повседневном рационе – не менее 150 г) и уровень физической активности, а накануне проведения теста он не должен употреблять пищу позднее 20.00 (не менее 12 ч голодания, допустимо пить воду). После первого забора крови обследуемый в течение 5 мин выпивает 75 г глюкозы (для взрослых), растворенной в 250–300 мл воды (для детей – 1,75 г/кг, но не более 75 г). Повторное взятие крови осуществляется через 2 ч. В период проведения теста обследуемый не должен курить, активно двигаться.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. М., 2012.

Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов. М., 2003.

Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М., 2012.

Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство (+ CD-ROM) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М., 2012.

Холодова, Е.А. Клиническая эндокринология / Е.А. Холодова [и др.]; под общ. ред. Е.А. Холодовой. М., 2011.

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly // *Endocrine practice*. 2011. Vol. 17. № 4. P. 1–44.

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. Task Force for Developing a Diabetes Comprehensive Care Plan // *Endocrine practice*. 2011. Vol. 17. № 2. P. 1–53.

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Treatment of Menopause // *Endocrine practice*. 2011. Vol. 17. № 6. P. 1–25.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012 // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. Supplement. P. 11–63.

American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Management Guidelines Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis // *Endocrine practice*. 2011. Vol. 17. № 3. P. 456–520.

American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults // *Endocrine practice*. 2012. Vol. 18. № 6. P. 9881028.

Melmed, S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96. № 2. P. 273–288.

Nieman, L.K. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008. Vol. 93. № 5. P. 1526–1540.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Список основных сокращений	5
1. ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ	8
1.1. Синдром «пустого» турецкого седла	8
1.2. Гипопитуитаризм	11
1.2.1. Генерализованный гипопитуитаризм	11
1.2.2. Изолированный дефицит гормонов гипофиза	16
1.3. Синдром гиперсоматотропизма	22
1.4. Синдром гиперпролактинемии	28
1.5. Гормонально-неактивные образования гипоталамо-гипофизарной зоны	35
1.6. Несахарный диабет	39
1.7. Синдром неадекватной секреции АДГ	43
2. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	46
2.1. Синдром гипотиреоза	46
2.2. Синдром тиреотоксикоза	58
2.3. Хронический аутоиммунный тиреоидит	77
2.4. Аутоиммунная орбитопатия	80
2.5. Подострый тиреоидит	84
2.6. Фиброзный тиреоидит	88
2.7. Немой лимфоцитарный тиреоидит	89
2.8. Острый гнойный тиреоидит	92
2.9. Синдром низкого T ₃	94
2.10. Простой нетоксический зоб	95
2.11. Узловой зоб	100
2.12. Опухоли щитовидной железы	105
3. ПАТОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	110
3.1. Гиперпаратиреоз	110
3.2. Гипопаратиреоз	123
4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	132
4.1. Общие вопросы	132
4.2. Клинические проявления сахарного диабета	134
4.3. Диагностика сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена	136
	413

4.4. Сахарный диабет 1-го типа	139
4.5. Сахарный диабет 2-го типа	158
4.6. Гестационный сахарный диабет	181
4.7. Другие специфические типы диабета	187
4.8. Острые осложнения сахарного диабета	192
4.8.1. Гипогликемическая кома	192
4.8.2. Диабетическая гипергликемическая кетоацидотическая кома	196
4.8.3. Диабетическая гиперосмолярная кома	204
4.8.4. Диабетическая лактацидемическая кома	206
4.9. Хронические осложнения сахарного диабета	208
4.9.1. Общие сведения	208
4.9.2. Диабетическая ретинопатия	212
4.9.3. Диабетическая нефропатия	216
4.9.4. Диабетическая нейропатия	221
5. ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	230
5.1. Инсулинома	230
5.2. Другие опухоли эндокринной части поджелудочной железы	234
5.2.1. Глюкагонома	234
5.2.2. Гастронома	237
5.2.3. Випома	243
6. ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	246
6.1. Синдром гипокортицизма	246
6.2. Острая недостаточность коры надпочечников	255
6.3. Синдром гиперкортицизма	259
6.4. Врожденная дисфункция коры надпочечников	277
6.5. Инциденталомы надпочечников	286
6.6. Гиперальдостеронизм	289
6.6.1. Первичный гиперальдостеронизм	289
6.6.2. Вторичный гиперальдостеронизм	299
6.7. Феохромоцитома	301
7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ	314
7.1. Заболевания половых желез у мужчин	314
7.1.1. Классификация гипогонадизма у мужчин	314
7.1.2. Гипогонадизм у мужчин	315
7.1.3. Гипогонадизм, обусловленный генетическими синдромами	320
7.1.4. Возрастной андрогенный дефицит	327
7.1.5. Гинекомастия	330

7.2. Заболевания репродуктивной системы у женщин	335
7.2.1. Синдром дисфункции яичников	336
7.2.2. Синдром аменореи	337
7.2.3. Синдром поликистозных яичников	344
7.2.4. Гиперандрогения	352
7.2.5. Климактерий	359
8. ОЖИРЕНИЕ	372
9. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ, СИНДРОМЫ ПОЛИЭНДОКРИННЫХ ДЕФИЦИТОВ	385
9.1. Синдромы множественных эндокринных неоплазий	385
9.2. Синдромы полиэндокринных дефицитов	398
Функциональные тесты, используемые в диагностике эндокринных нарушений	403
Рекомендуемая литература	412

Учебное издание

Мохорт Татьяна Вячеславовна
Забаровская Зоя Викторовна
Шепелькевич Алла Петровна

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор *Е.В. Мальшева*
Художественный редактор *Т.В. Шабунько*
Технический редактор *А.Н. Бабенкова*
Корректор *Е.З. Липень*
Компьютерная верстка *А.Н. Бабенковой*

Подписано в печать 23.08.2013. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman». Офсетная печать. Усл. печ. л. 21,84.
Уч.-изд. л. 23,91. Тираж 800 экз. Заказ 1684.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».
ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.
e-mail: market@vshph.com <http://vshph.com>

Филиал № 1 открытого акционерного общества «Красная звезда».
ЛП № 02330/0494160 от 03.04.2009. Ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.